

UNIVERSIDADE DE LISBOA  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA



UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



ESTUDO E CARACTERIZAÇÃO DA DOENÇA UTERINA EM COELHAS

INÊS SANTOS RAIMUNDO

ORIENTADORA:

Doutora Sandra de Oliveira Tavares de Sousa  
Jesus

COORIENTADORA:

Dra. Ana Teresa Severino Caldeira Reisinho



UNIVERSIDADE DE LISBOA  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA



UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



ESTUDO E CARACTERIZAÇÃO DA DOENÇA UTERINA EM COELHAS

INÊS SANTOS RAIMUNDO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

JÚRI

PRESIDENTE:

Doutora Graça Maria Leitão Ferreira Dias

VOGAIS:

Doutora Luísa Maria Freire Leal Mateus

Doutora Sandra De Oliveira Tavares De Sousa  
Jesus

ORIENTADORA:

Doutora Sandra de Oliveira Tavares de Sousa  
Jesus

COORDINADORA:

Dra. Ana Teresa Severino Caldeira Reisinho

2020

## DECLARAÇÃO RELATIVA ÀS CONDIÇÕES DE REPRODUÇÃO DA TESE OU DISSERTAÇÃO

Nome: Inês Santos Raimundo

Título da Tese ou Dissertação: ESTUDO E CARACTERIZAÇÃO DA DOENÇA UTERINA EM COELHAS

Ano de conclusão: 2020

Designação do curso de Mestrado ou Doutoramento: Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Área científica em que melhor se enquadra (assinale uma):

- |  |  |
|--|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> Clínica  | <input type="checkbox"/> Produção Animal e Segurança Alimentar |
| <input type="checkbox"/> Morfologia e Função | <input type="checkbox"/> Sanidade Animal                       |

Declaro sob compromisso de honra que a tese ou dissertação agora entregue corresponde à que foi aprovada pelo júri constituído pela Faculdade de Medicina Veterinária da ULISBOA.

Declaro que concedo à Faculdade de Medicina Veterinária e aos seus agentes uma licença não-exclusiva para arquivar e tornar acessível, nomeadamente através do seu repositório institucional, nas condições abaixo indicadas, a minha tese ou dissertação, no todo ou em parte, em suporte digital.

Declaro que autorizo a Faculdade de Medicina Veterinária a arquivar mais de uma cópia da tese ou dissertação e a, sem alterar o seu conteúdo, converter o documento entregue, para qualquer formato de ficheiro, meio ou suporte, para efeitos de preservação e acesso.

Retenho todos os direitos de autor relativos à tese ou dissertação, e o direito de a usar em trabalhos futuros (como artigos ou livros).

Concordo que a minha tese ou dissertação seja colocada no repositório da Faculdade de Medicina Veterinária com o seguinte estatuto (assinale um):

- ☒ Disponibilização imediata do conjunto do trabalho para acesso mundial;
- ☐ Disponibilização do conjunto do trabalho para acesso exclusivo na Faculdade de Medicina Veterinária durante o período de ☐ 6 meses, ☐ 12 meses, sendo que após o tempo assinalado autorizo o acesso mundial\*;

\*Indique o motivo do embargo (OBRIGATÓRIO)

Nos exemplares das dissertações de mestrado ou teses de doutoramento entregues para a prestação de provas na Universidade e dos quais é obrigatoriamente enviado um exemplar para depósito na Biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa deve constar uma das seguintes declarações:

1. É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TESE/TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.

Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, 23 de Janeiro de 2020

Assinatura: \_\_\_\_\_

## AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Sandra Jesus por ter aceitado ser minha orientadora, pela disponibilidade, pela simpatia, pelo apoio e pela simplicidade como ensina.

À Dr.<sup>a</sup> Ana Teresa pela sugestão do tema desta dissertação, pela disponibilidade para ser minha co-orientadora e pela forma como partilha todo o seu conhecimento, transmitindo a sua paixão pelos exóticos e pela Medicina Veterinária.

Ao Laboratório de Anatomia Patológica e principalmente à Professora Doutora Conceição Peleteiro pela disponibilidade e ensinamentos durante a análise histopatológica dos úteros recolhidos para o estudo e também pela preciosa ajuda na elaboração das legendas de algumas figuras deste trabalho.

Aos meus pais, sem eles não seria possível, pelo apoio que têm sido durante este longo percurso e por acreditarem sempre em mim. À minha irmã por ser o meu exemplo desde sempre. Aos meus avós que influenciaram tão positivamente a minha infância e sempre se mostraram orgulhosos pelas minhas conquistas.

Ao Miguel, por me ter apoiado incondicionalmente sem nunca me deixar desistir, por tudo o que é e por ser a minha maior motivação.

Às minhas amigas, pela inspiração que são e pelo apoio nesta etapa: Catarina, Eduarda, Joana e Vanda. Aos amigos da faculdade por todo o companheirismo ao longo destes anos, principalmente à Inês e ao Cachitas. Sem me esquecer de ti Elisabete, com saudade, agradeço teres passado pela minha vida.

Sem esquecer também, a todos os animais de companhia que tive e que tanto me ensinaram e motivaram a querer saber mais. Principalmente às minhas meninas Neca e Teca que significam muito para mim.

Esta dissertação está escrita ao abrigo do antigo Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa (1945), ao abrigo dos DIREITOS DE AUTOR, Decretos-Leis n.º 32/73, de 6 de Fevereiro, e n.º 63/85, de 16 de Março.

# ESTUDO E CARACTERIZAÇÃO DA DOENÇA UTERINA EM COELHAS

## RESUMO

O coelho de estimação tem-se tornado muito popular nos últimos anos. Das doenças mais diagnosticadas nesta espécie fazem parte as que afectam o aparelho reprodutor feminino, principalmente o útero. O adenocarcinoma uterino é uma doença muito frequente que afecta 50-80% das fêmeas com mais de 4 anos (Cintra et al. 2015).

O presente estudo retrospectivo, com o objectivo de estudar a doença uterina na coelha, analisou os dados clínicos de 19 coelhas que haviam realizado Ovário-histerectomia (OVH) no Hospital Escolar Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa (HEV-FMV-ULisboa) no período de Janeiro de 2017 a Julho de 2018. Foram registados dados relativos à idade, raça, motivo da OVH, sintomatologia apresentada, exames imagiológicos realizados e características macroscópicas e microscópicas dos úteros, de forma a perceber quais eram as doenças diagnosticadas mais frequentemente e a prevalência do adenocarcinoma relativamente a outras doenças. Cerca de 42% das fêmeas do presente estudo foram diagnosticadas com doença uterina e as alterações mais frequentes foram hematúria e palpação de massa no abdómen caudal durante o exame físico. A média de idades dos animais doentes foi de 4,1 anos sendo que todas as fêmeas com mais de 5 anos (21% da população) foram diagnosticadas com doença uterina. A doença mais frequente foi o adenocarcinoma (33,4%). As doenças uterinas de origem não tumoral diagnosticadas neste estudo foram os aneurismas venosos do endométrio e a hiperplasia quística do endométrio. A sintomatologia apresentada e os dados extraídos do exame físico revelaram-se inespecíficos. Os exames imagiológicos, nomeadamente a ultrassonografia, revelaram alterações ao nível do útero muito relevantes para o diagnóstico e a análise histopatológica revelou-se imprescindível para o diagnóstico definitivo das doenças. Totalizaram-se 12 relatórios histopatológicos analisados, sendo que 8 análises foram realizadas em úteros recolhidos durante o estágio curricular. Revelou-se importante a análise de úteros de coelhas de OVH electiva, uma vez que 2 úteros (16,7% do total das OVH electivas) sem alterações macroscópicas e de coelhas sem qualquer sintomatologia, apresentavam lesões compatíveis com doença uterina (um deles adenocarcinoma). A OVH é um procedimento cirúrgico simples, preventivo e curativo de doenças uterinas na coelha, portanto, deve ser recomendada precocemente pelos Médicos Veterinários.

**Palavras-chave:** Doença uterina, coelha, fêmea, adenocarcinoma uterino

# **STUDY AND CHARACTERIZATION OF UTERINE DISORDERS IN FEMALE PET RABBITS**

## **ABSTRACT**

In recent years, rabbits have been growing in popularity as pets. Female reproductive problems, affecting the uterus are among the most often diagnosed disease in rabbits. Uterine adenocarcinoma is diagnosed in 50-80% of female rabbits over 4-years-old (Cintra et al. 2015).

This retrospective study was set with the aim of studying uterine diseases in pet rabbits. Nineteen female rabbits, subjected to ovariohysterectomy (OVH) at the HEV-FMV-ULisboa, were studied between January 2017 and July 2018. Clinical records were reviewed and data on age, breed, cause of OVH, symptoms, diagnostic imaging and pathology recorded in order to study uterine diseases and adenocarcinoma prevalence. Forty two percent of female rabbits were diagnosed with a uterine disease. The most commonly presented signs were haematuria and a palpable mass in the caudal abdomen on physical examination. The mean age of animals diagnosed with uterine disease was 4.1 years and all females over 5-years-old (21% of population) were diagnosed with uterine disease. The most frequent disease was adenocarcinoma (33.4%). The non-neoplastic uterine disorders diagnosed within this study were endometrial venous aneurysms and endometrial hyperplasia. Physical examination findings were non-specific. The imaging exams were very relevant (mainly the abdominal ultrasound) to unveil major uterine changes. We also found the histopathologic analysis to be crucial to the final diagnosis. In total, 12 reports were analyzed and 8 of those uteri were collected during the internship. The uterine histopathology of females subject to elective surgical ovariohysterectomy was considered relevant, since two of the uteri (16.7% of elective OVH) without macroscopic changes showed changes compatible with uterine disease (including one case of adenocarcinoma). The OHV is a simple surgical procedure that can prevent and cure uterine diseases in pet rabbits and therefore should be recommended early by veterinarians.

**Keywords:** Uterine disorder, rabbit, female, uterine adenocarcinoma



## ÍNDICE

AGRADECIMENTOS .....	iv
RESUMO .....	vi
ABSTRACT .....	vii
ÍNDICE .....	viii
LISTA DE TABELAS .....	xi
LISTA DE FIGURAS .....	xi
LISTA DE GRÁFICOS.....	xii
ÍNDICE DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS .....	xiii
1. ACTIVIDADES DESENVOLVIDAS DURANTE O ESTÁGIO CURRICULAR .....	1
2. INTRODUÇÃO .....	3
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	4
3.1. O coelho como animal de estimação.....	4
3.2. Sistema reprodutor das coelhas .....	5
3.2.1. Anatomia.....	5
3.2.2. Histologia do útero .....	6
3.2.3. Fisiologia.....	7
3.3. Exame físico do coelho .....	8
3.3.1. Sinais clínicos de doença uterina .....	11
3.3.2. Exames Complementares .....	12
3.4. Doenças do aparelho reprodutor .....	13
3.4.1. Lesões Tumorais.....	14
3.4.1.1. Adenocarcinoma Uterino.....	14
3.4.1.1.1. Epidemiologia e factores de risco .....	14
3.4.1.1.2. Caracterização Macroscópica .....	14
3.4.1.1.3. Caracterização Microscópica .....	15
3.4.1.1.4. Sinais clínicos .....	15
3.4.1.1.5. Diagnóstico .....	16
3.4.1.1.6. Tratamento, prognóstico e prevenção.....	16
3.4.1.2. Outros tumores uterinos.....	17
3.4.1.3. Tumores ovários e da glândula mamária.....	17
3.4.2. Lesões não tumorais.....	18
3.4.2.1. Hiperplasia do endométrio .....	19
3.4.2.2. Aneurismas venosos do endométrio .....	19
3.4.2.3. Inflamações e infecções uterinas .....	20

3.4.2.4. Hidrómetra e Mucómetra .....	21
3.4.2.5. Toxémia de Gestação .....	21
3.4.2.6. Pseudogestação .....	22
4. CARACTERIZAÇÃO DA DOENÇA UTERINA NA COELHA DOMÉSTICA.....	23
4.1. Objectivos .....	23
4.2. Material e métodos.....	23
4.2.1. Tipo de Estudo .....	23
4.2.2. Amostra e recolha de dados .....	23
4.2.3. Caracterização da doença uterina.....	24
4.2.4. Protocolos e procedimentos.....	24
4.2.5. Análise estatística .....	25
4.3. Resultados .....	26
4.3.1. Caracterização geral da amostra .....	26
4.3.1.1. Idade.....	26
4.3.1.2. Raça e peso vivo .....	26
4.3.1.3. Motivo OVH .....	26
4.3.1.4. Sintomatologia .....	27
4.3.1.5. Exames complementares.....	28
4.3.1.6. Aspecto Macroscópico .....	28
4.3.1.7. Análise Histopatológica .....	29
4.3.2. Caracterização da população diagnosticada com doença uterina .....	29
4.3.3. Caracterização das doenças uterinas .....	29
4.3.3.1 Lesões tumorais.....	31
4.3.3.1.1. Adenocarcinoma do endométrio .....	31
4.3.3.1.2. Leiomioma e Leiomiossarcoma.....	35
4.3.3.2. Lesões não tumorais.....	35
4.3.3.2.1 Aneurismas venosos do endométrio .....	35
4.3.3.2.2. Hiperplasia quística do endométrio .....	38
4.4. Discussão dos resultados.....	39
4.4.1. Caracterização da doença uterina na coelha .....	39
4.4.2. Adenocarcinoma uterino .....	40
4.4.3. Factores predisponentes de doença uterina.....	42
4.4.3.1. Raça .....	42
4.4.3.2. Obesidade .....	42
4.4.3.3. Idade.....	43
4.4.4. Sintomatologia e diagnóstico da doença uterina .....	44
4.5.5. Importância dos exames complementares imagiológicos.....	45

4.4.6. Prevenção, tratamento e prognóstico .....	46
4.5. Limitações do estudo .....	47
4.6. Conclusões .....	48
4.7. Considerações finais .....	49
5. Bibliografia .....	50

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação das raças de coelhos segundo o porte. Segundo FFC ([s.d.].....	4
Tabela 2 - Parâmetros reprodutivos do coelho. Segundo Silva <sup>1</sup> (2015) e Pessoa <sup>2</sup> (2014). ....	8
Tabela 3 - Características fisiológicas, anatómicas e comportamentais a ter em conta no exame físico do coelho. Segundo: Richardson e Keeble (2014) e Harcourt-Brown (2002) ...	10
Tabela 4 - Sinais específicos e inespecíficos de doença uterina e alguns exemplos de DD. Segundo: Pollock (2010) <sup>1</sup> e Flecknell (2003) <sup>2</sup> .....	11
Tabela 5 - Doenças uterinas mais frequentes na coelha. Adaptado de Saito et al (2002). ...	13
Tabela 6 - Lesões do trato reprodutor feminino da coelha e DD de cada doença. Fonte: Adaptado de Flecknell (2003).....	18
Tabela 7 - Elementos da amostra por faixa etária .....	26
Tabela 8 - Resumo das alterações visualizadas nos exames imagiológicos do presente estudo. ....	28
Tabela 9 - Comparação: aspecto macroscópico vs resultado da análise histopatológica .....	28
Tabela 10 - Diagnósticos finais obtidos por análise histopatológica. ....	30

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Novos Animais de Companhia acompanhados na consulta de animais exóticos. Fotografias originais .....	2
Figura 2 - Exemplares de coelhos anões da raça Bélier (esquerda) e da raça Rex (direita). Segundo FFC ([s.d.].....	5
Figura 3 - Representação das particularidades anatómicas do aparelho reprodutor feminino em diferentes espécies. Fonte: Adaptado de Johnson ([s.d.] .....	5
Figura 4 - Fotografia de um corte histológico de útero de coelha. Fonte: Adaptado de Mougél ([s.d.].....	6
Figura 5 - Recolha e preparação das amostras de útero. Fotografias originais .....	25
Figura 6 - Aspecto histopatológico de um útero de coelha com adenocarcinoma uterino em fase inicial e hiperplasia do endométrio. Microfotografia original .....	32
Figura 7- Aspecto histopatológico de um adenocarcinoma uterino de baixo grau em coelha. Microfotografia original .....	33
Figura 8 - Aspecto histopatológico de um adenocarcinoma uterino de alto grau em coelha. Microfotografia original .....	34

Figura 9 - Aspecto histopatológico de um leiomioma uterino em coelha. Microfotografia original .....	36
Figura 10- Aspecto histopatológico de aneurisma do endométrio em coelha. Microfotografia original .....	37

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Sinais clínicos apresentados pela população em estudo .....	27
Gráfico 2 - Comparação entre coelha com ou sem sintomatologia e doença uterina.....	27
Gráfico 3 - Diagnósticos finais obtidos por análise histopatológica .....	29
Gráfico 4 - Sinais clínicospor doença uterina.....	30

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ARBA - American Rabbit Breeders Association

bpm - Batimentos por minuto

BRC - British Rabbit Council

cm - Centímetros

DD - Diagnóstico(s) Diferenciais(s)

FFC - Fédération Française de Cuniculture

g - Grama

HE - Hematoxilina-Eosina

HEV-FMV-ULisboa – Hospital Escolar Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa

IM – Intramuscular

kg – Quilograma

LH - Hormona Luteinizante

mm - Milímetros

MV(s) - Médico(s) Veterinário(s)

n – Número de indivíduos da amostra

°C - Graus Centígrados

OVH - Ovário-histerectomia

pH - Potencial de Hidrogénio

SC - Subcutânea

TSA - Teste de Sensibilidade a Antibióticos

µm - Micrómetro

% - Percentagem

® - Marca registada

## **1. ACTIVIDADES DESENVOLVIDAS DURANTE O ESTÁGIO CURRICULAR**

O estágio curricular foi realizado no HEV-FMV-ULisboa, entre o dia 25 de Setembro de 2017 e o dia 21 de Março de 2018, com uma carga horária total de aproximadamente 800 horas. Durante este período, num sistema de rotação semanal, a autora participou nos serviços de Medicina, Cirurgia, Imagiologia, Oftalmologia, Dermatologia, Oncologia e Unidade de Isolamento de Doenças Infecciosas. As actividades exercidas foram acompanhadas e supervisionadas por Médicos Veterinários (MVs), Enfermeiros e Auxiliares das respectivas unidades.

Na área de Medicina (consultas de 1ª opinião e referência) foi possível iniciar as mesmas, recolher a anamnese e realizar o exame físico do paciente, discutir com o MV assistente os exames complementares, diagnósticos diferenciais (DD), estratégia terapêutica e prognóstico. O mesmo foi rotina nas consultas de especialidade. Em consultas de Medicina Preventiva houve discussão de planos vacinais e aplicação de vacinas. No internamento, foram realizados turnos de 12 horas (nocturnos e diurnos). Durante o estágio foi possível praticar, quer no decorrer das consultas, quer nos animais internados: exames físicos, colheitas de amostras biológicas, colocação de cateteres endovenosos e algalias, pensos, medições de glicémia, monitorizações de pacientes críticos, cálculos de fluidoterapia e aplicação de medicações por diferentes vias.

No serviço de Medicina foram acompanhados casos referenciados para o HEV-FMV-ULisboa, onde foi possível debater os DD, exames complementares e planos terapêuticos sobretudo na área da endocrinologia (Síndrome de Cushing, Hipertiroidismo e Doença de Addison).

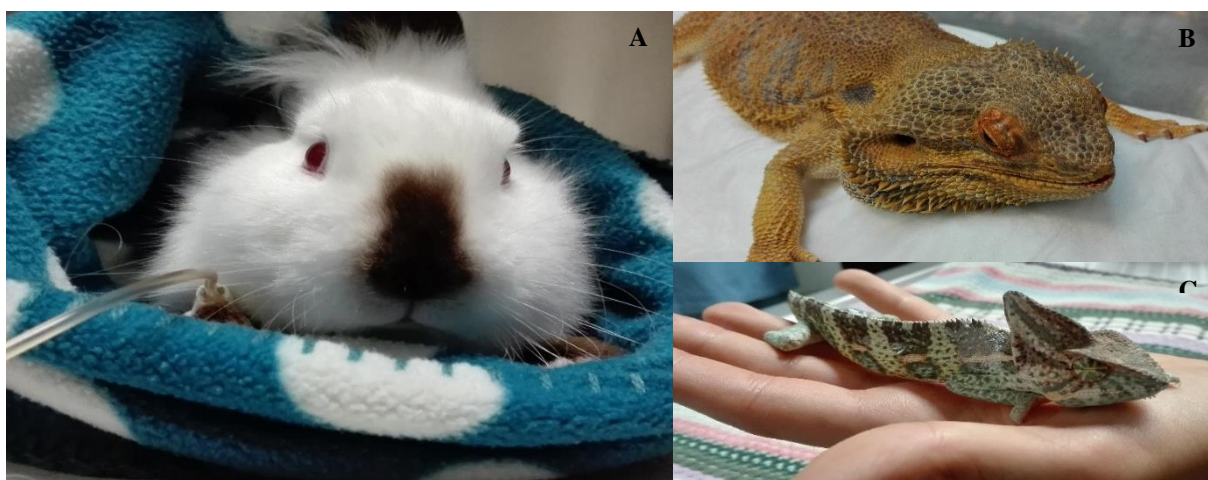
A componente prática relativa à área de Cirurgia foi muito vasta. Foi consultada a história clínica de cada paciente e as análises pré-cirúrgicas de forma a anotar possíveis contraindicações aos procedimentos anestésicos e cirúrgicos. Também fez parte da rotina a recepção do paciente, preparação cirúrgica e anestésica deste. Foi realizada a discussão de casos com os Cirurgiões e Enfermeiros sobre a analgesia, a antibioterapia, a fluidoterapia, as técnicas cirúrgicas, os protocolos anestésicos e os prognósticos. Foi ainda possível executar suturas de pele e pensos.

Relativamente à radiologia foi possível debater sobre os planos radiográficos mais indicados, as cassetes, as constantes radiográficas e o posicionamento do animal, descrição e interpretação dos sinais radiográficos encontrados e possíveis DD. Em ecografia, as actividades foram semelhantes, sendo possível praticar e ter uma noção mais dinâmica da anatomia e localização dos órgãos. Nas consultas da especialidade de Oftalmologia realizaram-se exames de oftalmoscopia (medição de pressão intra-ocular, teste de Schirmer,

teste de fluoresceína, exame oftalmoscópico directo e indirecto), exames complementares (ecografia ocular, eletrorretinografia) e resolução cirúrgica de problemas oftálmicos. Já no serviço de Dermatologia foram executadas inúmeras citologias cutâneas/auriculares, respectiva coloração e visualização das lâminas ao microscópio óptico. Em Oncologia as tarefas realizadas abrangiam a recepção dos pacientes, cálculo, preparação e aplicação dos quimioterápicos. Foram discutidos com o MV responsável os protocolos mais utilizados e o prognóstico dos tumores mais frequentes.

Na Unidade de Isolamento para Doenças Infecto-contagiosas do HEV-FMV-ULisboa, foram respeitados os protocolos de higiene e segurança individual. Foram debatidas as doenças infecciosas que são encaminhadas para a unidade assim como os tratamentos, DD e prognósticos para cada.

Relativamente aos Novos Animais de Companhia, dos quais o Coelho (*Oryctolagus cuniculus*) é o mais popular, houve o acompanhamento de inúmeras consultas e procedimentos técnicos e cirúrgicos durante o estágio curricular (Figura 1). Foram realizadas desde consultas de medicina preventiva até consultas com algum carácter de urgência, muitas vezes, devido a problemas de manejo alimentar. Os mais frequentes, depois dos Coelhos, foram os roedores como Porquinhos da Índia (*Cavia porcellus*), Chinchilas (*Chinchilla chinchila*) e outros pequenos roedores (como o hamster *Phodopus roborovskii*). Houve ainda a possibilidade de assistir a consultas de algumas aves como o Papagaio Cinzento Africano (*Psittacus erithacus erithacus*), Caturras (*Nymphicus hollandicus*), Pássaros do amor ou inseparáveis (*Agapornis rosicollis*), Periquitos australianos (*Melopsittacus undulatus*) e Canários (*Serinus canaria*). Os répteis foram os menos frequentes. Apesar disso foi possível contactar com Tartarugas Semi-Aquáticas (como a *Graptemys pseudogeographica kohni*), Iguana verde (*Iguana iguana*), Camaleão do lémen (*Chamaeleo calyptratus*) e Dragões barbudos (*Pogona vitticeps*).



**Figura 1 - Novos Animais de Companhia acompanhados na consulta de animais exóticos. Fotografias originais**

Legenda: A - Coelho Himalaia a realizar fluidoterapia. B - Dragão Barbudo com um nódulo no maxilar; C - Camaleão desnutrido e com sinais de disecdise.



## 2. INTRODUÇÃO

O coelho apresenta-se como o terceiro mamífero de estimação mais popular (Meredith 2014). O conhecimento dos detentores sobre o bem-estar e manejo é crucial para que o coelho tenha uma longevidade cada vez maior. Revela-se muito importante a partilha de conhecimento dos Médicos Veterinários sobre: manejo e comportamentos normais ou anómalos para a espécie, sinais que os animais possam manifestar em casa, características das secreções, fezes e urina de um coelho saudável (Dalley et al. 2018). O acesso a cuidados veterinários especializados, através de consultas de rotina e de planos vacinais e de desparasitação adequados, permite prevenir, diagnosticar e tratar precocemente diversas doenças (Davies 2010). A questão da OVH é um assunto muito pertinente. Além de evitar gestações não desejadas, a esterilização da coelha é muito importante para prevenir doenças potencialmente graves como neoplasias uterinas (Davies 2010; Meredith 2014). As doenças do útero representam uma grande percentagem das doenças que se verificam nas coelhas (Bertram et al. 2018). A prevenção de doenças uterinas como o adenocarcinoma é possível através de OVH e este procedimento é aconselhado por diversos autores (Klaphake 2012; Vargas 2014).

Nesta dissertação serão abordadas as doenças do útero diagnosticadas com maior frequência, com o objectivo de:

- Caracterizar as doenças uterinas do coelho como animal de estimação por meio de análise histopatológica.
- Descrever os sinais clínicos mais frequentemente apresentados por tipo de doença uterina
- Relacionar as doenças uterinas com a variável idade do animal
- Estudar a prevalência da doença uterina na coelha de estimação

### 3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1. O coelho como animal de estimação

O coelho doméstico que conhecemos como animal de estimação, apresenta-se como o terceiro animal de companhia mais popular. Descende do Coelho Europeu selvagem e ao longo da sua domesticação foram surgindo inúmeras raças com diferentes características físicas (Meredith 2014; Pessoa 2014). O coelho é conhecido pelo público em geral como animal de estimação, como fonte de carne dietética e ainda como modelo científico (Püschel 2010). Existem fósseis que sugerem que os coelhos já se encontravam na Península Ibérica há 900 mil anos. No entanto, os primeiros relatos da domesticação do coelho apontam para o século V em França e por monges que, tendo de permanecer confinados no mosteiro, tiveram de arranjar uma forma de produzir carne num espaço reduzido (Brusini et al. 2018). Mais tarde, só no período Victoriano (século XIX), começou a ser visto como animal de companhia e desde então a sua popularidade tem vindo a crescer bastante (Meredith 2014). Existe mais de uma centena de raças de coelhos reconhecidas em todo o Mundo. Em França, as normas oficiais das raças são controladas pela Fédération Française de Cuniculiculture (FFC), em Inglaterra pelo British Rabbit Council (BRC) e nos EUA pela American Rabbit Breeders Association (ARBA) (Püschel 2010). Segundo a FFC ([s.d.]), as raças de coelho são classificadas de acordo com o porte, ou seja, o peso vivo em adulto em quilogramas (kg) (Tabela 1). Segundo a mesma federação, os outros critérios de classificação são: coloração da pelagem, tipo de pelagem e constituição corporal (aparência geral). Em Portugal, os coelhos de estimação são geralmente coelhos anões (Figura 2). No entanto, não existe na literatura informação relativa às raças mais populares no nosso país.

**Tabela 1 - Classificação das raças de coelhos segundo o porte. Segundo FFC ([s.d.])**

<b>Classificação</b>	<b>Intervalo de peso</b>	<b>Exemplos</b>
<b>Raças Anãs</b>	< 2kg	Bélier anão e Angorá anão
<b>Raças Pequenas</b>	2 kg - 3,4kg	Holandês e Bélier
<b>Raças Médias</b>	3 kg - 5,250kg	Branco da Nova Zelândia e Californiano
<b>Raças Grandes</b>	>5kg	Gigante de Flandres e Gigante Papillon

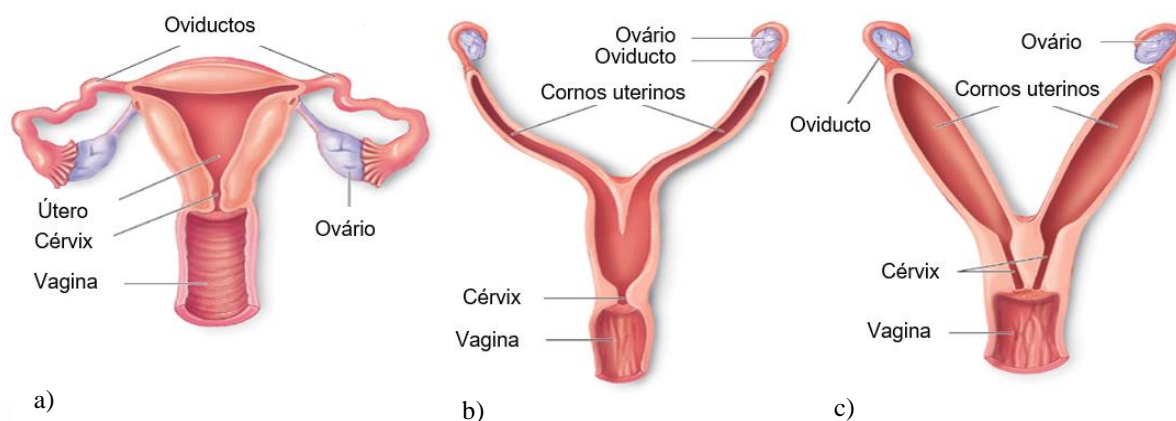


**Figura 2 - Exemplos de coelhos anões da raça Béliér (esquerda) e da raça Rex (direita). Segundo FFC ([s.d.]).**

## 3.2. Sistema reprodutor das coelhas

### 3.2.1. Anatomia

O aparelho reprodutor da coelha apresenta algumas particularidades anatómicas diferentes das outras espécies domésticas (Figura 3). Na coelha, não existe um corpo do útero propriamente dito, o útero é formado por dois cornos uterinos que estão divididos ao longo de todo o seu comprimento, sendo considerados por vários autores como independentes por cada um terminar no seu próprio cérvix (Harcourt-Brown 2002; Pessoa 2014). O útero é suportado por um ligamento largo que está ancorado em quatro locais sob a coluna vertebral. Os ovários são alongados (Meredith 2014), de forma elipsoide e localizam-se caudalmente aos rins (Praag a[s.d.]). Comparativamente à cadela e à gata, nesta espécie, os ovários localizam-se geralmente numa posição mais caudal (Elliot and Lord 2014) e estão ocultos pelo mesométrio e por gordura abundante (Praag a[s.d.]). O mesométrio é uma porção do ligamento largo, que separa e envolve o útero (Meredith 2014). A vagina não apresenta nenhuma particularidade, é larga e flácida, apresentando a uretra ventralmente a meio do seu comprimento (Elliot and Lord 2014).



**Figura 3 - Representação das particularidades anatómicas do aparelho reprodutor feminino em diferentes espécies. Fonte: Adaptado de Johnson ([s.d.])**

Legenda: a) - Útero simples (Primatas); b) Útero bicornuado septado (Canídeos, Felinos e Bovinos); c) Útero duplo (Lagomorfos).

A vulva tem uma forma triangular e quando pressionada em redor exhibe uma pequena protusão de forma oval, com uma pequena fenda. Esta é uma forma de fazer a sexagem em jovens animais. No macho a protusão tem uma forma tubular, circular (Pollock 2014).

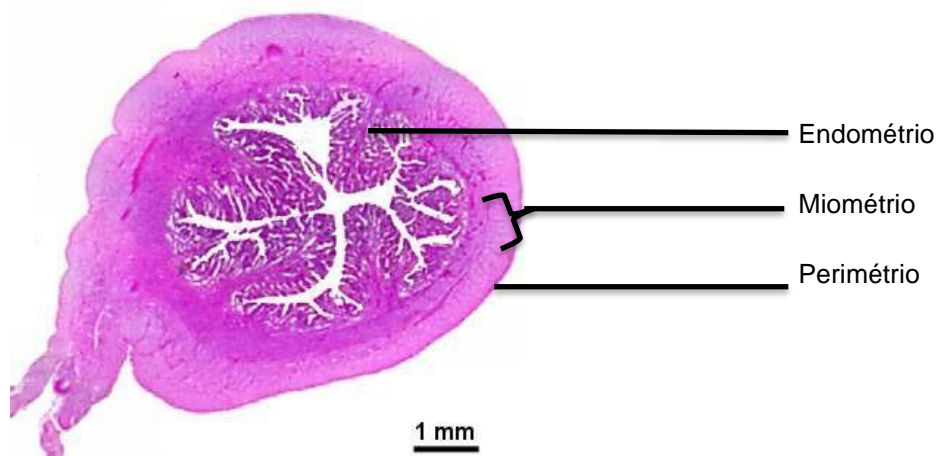
### 3.2.2. Histologia do útero

A parede do útero é espessa e, como outros órgãos ocos, é composta por três camadas. A mais interna é o endométrio, a intermédia é o miométrio e a mais externa é o perimétrio (Figura 4) (Aughey and Frye 2001; Abd-Elkareem 2017; Abrahamsohn 2017).

O endométrio (mucosa uterina) é composto por um epitélio cilíndrico simples e uma lâmina própria de tecido conjuntivo laxo, muito vascularizada e com glândulas exócrinas tubulares. O epitélio do endométrio varia de acordo com o ciclo estrico e estação reprodutiva, assim como entre espécies (Abrahamsohn 2017). De modo geral pode ser do tipo cúbico em qualquer das espécies de mamíferos, visto que a altura das células epiteliais é influenciada pelo estado hormonal da fêmea, ao longo do ciclo ovárico (Jimenez and Ruibal 2004).

O miométrio (a camada mais espessa) é constituído por dois feixes de camadas de tecido muscular liso (Abd-Elkareem 2017). A camada interna é perpendicular (ou circular) e muito espessa e a externa é longitudinal, mais fina e menos bem definida. Entre as camadas existe uma zona vascular com uma grande quantidade de vasos sanguíneos que também irrigam o endométrio (Aughey and Frye 2001).

O perimétrio, é uma camada que dependendo da porção do órgão, pode ser tanto serosa ou adventícia. A serosa é formada por tecido conjuntivo laxo coberto por mesotélio (Aughey and Frye 2001), que alberga fibras musculares lisas e uma grande quantidade de vasos sanguíneos, linfáticos e nervos (Jimenez and Ruibal 2004). A adventícia é composta somente por tecido conjuntivo laxo (Aughey and Frye 2001; Jimenez and Ruibal 2004) e normalmente está localizada junto à bexiga (Abrahamsohn 2017).



**Figura 4 - Fotografia de um corte histológico de útero de coelha. Fonte: Adaptado de Mougél ([s.d.]).**

### 3.2.3. Fisiologia

Os coelhos são conhecidos pela sua alta taxa de proliferação e além disso estão aptos para se reproduzirem precocemente (Harcourt-Brown 2002; Silva 2015). O peso corporal em adulto e a raça do animal influenciam a idade em que a maturidade sexual é atingida. Enquanto nos coelhos pequenos e médios, a puberdade se inicia entre os 4 e os 6 meses, esta pode levar entre 5 a 8 meses nos coelhos de raças gigantes (Praag a[s.d.]; Vella 2012; Elliot and Lord 2014; Silva 2015). Segundo Harcourt-Brown (2002) a puberdade ocorre entre os 4 e os 9 meses sendo as raças mais pequenas mais precoces que as raças de porte maior. Regra geral, considera-se que um coelho é adulto e capaz de se reproduzir quando atinge 75 a 80% do seu peso corporal adulto (Praag a[s.d.]), e geralmente estão aptos para a reprodução até aos 4 anos aproximadamente (Meredith 2014; Silva 2015).

Nas fêmeas, a puberdade é definida pela idade da primeira ovulação. Normalmente acontece entre os 3 e os 9 meses de idade (Tabela 2), sendo o peso corporal em adulto mais uma vez um factor influente (Elliot and Lord 2014). Na coelha, tal como na gata e no furão fêmea, não existe um ciclo de ovulações espontâneas, uma vez que a ovulação é induzida por estimulação coital, sendo as fêmeas consideradas ovuladoras induzidas. No entanto, existe um ciclo de receptividade e aceitação do macho (Vella 2012; Meredith 2014). O acasalamento estimula a ovulação e esta acontece 10 a 13 horas após a cópula em resposta a um aumento da hormona luteinizante (LH) (Meredith 2014; Abd-Elkareem, 2017). A ovulação também pode acontecer: se for administrada uma injeção de LH (Vella 2012); pela presença de um macho inteiro; por monta de outra fêmea ou por estimulação mecânica da vagina (Harcourt-Brown 2002). Ainda segundo esta mesma autora, nas coelhas, considera-se que não existe um ciclo éstrico propriamente dito, porque se não houver acasalamento/estímulo, após o desenvolvimento folicular, todos os folículos maduros vão sofrer degenerescência sem que exista ovulação. A autora refere também que, nos ovários, o desenvolvimento folicular decorre simultaneamente em ondas de 5 a 10 folículos em cada ovário, encontrando-se os folículos no mesmo tempo e estado de desenvolvimento. Uma vez maduros, os folículos produzem estrogénio durante 12 a 14 dias. Durante este tempo a fêmea encontra-se receptiva ao macho (Silva 2015). Se não houver indução da ovulação durante esse período, os folículos degeneram, levando a uma redução do nível de estrogénio e, inevitavelmente, da receptividade sexual. Ao fim de 2 a 4 dias, uma nova onda folicular começa a produzir estrogénios e a fêmea fica novamente receptiva. Elliot e Lord (2014) consideram que o período de receptividade dura entre 14 a 16 dias com um período de não-receptividade de 1 a 2 dias. Alguns factores podem influenciar a regularidade deste ciclo, entre

eles a nutrição, fotoperíodo, temperatura, estimulação sexual e variações individuais (Harcourt-Brown 2002).

A gestação é mantida pela progesterona que é produzida exclusivamente pelo corpo lúteo. Na ausência de fertilização, pode ocorrer uma pseudogestação após a ovulação e esta ser mantida pelo corpo lúteo, que sofre luteólise em aproximadamente 17 dias (Harcourt-Brown 2002).

**Tabela 2 - Parâmetros reprodutivos do coelho. Segundo Silva<sup>1</sup> (2015) e Pessoa<sup>2</sup> (2014).**

	Raças pequenas	Raças grandes
<b>Puberdade</b>	4-5 meses <sup>1</sup>	5-8 meses <sup>1</sup>
<b>Ciclo éstrico</b>	Ovuladores induzidos - ovulação 10h após estímulo <sup>2</sup>	
<b>Gestação</b>	30-33 dias <sup>2</sup>	
<b>Tamanho ninhadas</b>	4-5 <sup>1</sup>	8-12 <sup>1</sup>
<b>Peso nascimento</b>	40-100g <sup>1</sup>	

### 3.3. Exame físico do coelho

Por serem uma espécie presa no seu habitat natural, os coelhos, ao serem transportados e manipulados por humanos, podem apresentar níveis de stress elevados e isso vai interferir com os dados recolhidos no exame físico (Richardson and Keeble 2014). O transporte, contenção e manuseamento devem ser bastante cuidadosos. Devido ao esqueleto delicado e ao comportamento imprevisível motivado pelo factor stress, podem fracturar com facilidade a coluna (Graham 2012; Pessoa 2014). Devem ser agarrados de forma delicada mas confiante e nunca pelos pavilhões auriculares (Praag, b[s.d.]). Para minimizar o stress, o coelho deve ser mantido numa caixa adequada ao transporte de animais, com feno e comida. Além de poder comer, estes são elementos familiares para o animal (Richardson and Keeble 2014).

Na consulta do coelho, tal como em todas as espécies, é importante uma história pregressa o mais detalhada possível. Nesta espécie deve-se dar especial atenção aos

pavilhões auriculares, dentes e membros (extremidades distais) (Davies 2010), por serem zonas com particular destaque uma vez que apresentam frequentemente lesões como: otites, doença dentária adquirida e pododermatites causadas por abrasões crónicas do alojamento/pavimento (Graham 2012).

Em casa, os tutores devem estar cientes e atentos a todos os possíveis sinais de doença que os coelhos possam manifestar. Problemas comportamentais, aspecto e frequência da emissão das fezes, selectividade alimentar ou anorexia, entre outros. O tema do manejo deve ser discutido logo na primeira consulta, já que o manejo alimentar, ambiental e higiénico, se não for adequado, pode predispor a diversas doenças (Richardson and Keeble 2014).

Muitos procedimentos utilizados para avaliar o coelho são iguais aos utilizados no cão e no gato, mas devem ser sempre consideradas as diferenças anatómicas, fisiológicas e comportamentais (Tabela 3) (Richardson and Keeble 2014). Deve-se recolher dados importantes como a temperatura corporal, a frequência cardíaca, a frequência respiratória e o peso corporal. É importante ser sistemático e realizar os exames sempre na mesma ordem, uma vez que desta forma existem menos hipóteses de falhar alguma parte (Graham 2012).

Segundo Harcourt-Brown (2002), para examinar a cavidade abdominal deve-se fazer a palpação de forma muito delicada e posicionando o animal em decúbito esternal. O estômago está localizado na porção cranial esquerda da cavidade abdominal. O ceco ocupa uma grande porção na cavidade abdominal ventral (este é uma estrutura flexível e o seu tamanho varia de acordo com o conteúdo da dieta e hora do dia). O cólon é palpado dorsalmente no abdómen médio caudal. Os rins são facilmente palpados, o direito mais cranial que o esquerdo e ambos mais craniais que no cão e no gato. E a bexiga situa-se no abdómen médio caudal e pode ser difícil de palpar se estiver pouco distendida.

O útero pode ser palpado no abdómen ventral, caudalmente ao ceco e a bexiga está posicionada ventralmente aos cornos uterinos (Silva 2015). Raramente se palpa um útero saudável e não grávido. Após 12-14 dias de gestação é possível identificar os fetos. Em fêmeas inteiras e/ou já com alguma idade, muitas vezes é possível palpar o útero com nódulos/massas uterinas (Harcourt-Brown 2002; Silva 2015).

Mesmo em coelhas aparentemente saudáveis a OVH deve ser aconselhada pelo Médico Veterinário e ponderada pelo detentor, principalmente em coelhas com mais de 2 anos (Klaphake 2012). A OVH reduz e/ou anula o aparecimento de doenças comuns como doenças uterinas e problemas comportamentais - as coelhas inteiras podem restringir o acesso a áreas de comida ou água a outro coelho ("subordinado") e podem mesmo tornar-se agressivas com outros animais ou pessoas que entrem no seu território (Meredith 2014). O procedimento cirúrgico é mais fácil de realizar em coelhas entre os 6 - 9 meses, uma vez que há menos gordura abdominal do que em fêmeas mais velhas (Klaphake 2012).

**Tabela 3 - Características fisiológicas, anatômicas e comportamentais a ter em conta no exame físico do coelho. Segundo: Richardson e Keeble (2014) e Harcourt-Brown (2002)**

Temperatura	37,8°C - 40°C	Devido ao tamanho dos pacientes, por vezes é muito difícil fazer a medição. Utilizar termómetros pequenos.
Frequência Cardíaca	130 - 325 bpm	O aparelho cardiorrespiratório localiza-se mais cranialmente comparativamente ao cão e ao gato. A frequência do pulso pode ser medida na artéria femoral e na artéria auricular central (em coelhos maiores). Mesmo os coelhos que estão acostumados a ser manuseados podem apresentar frequências cardíacas e respiratórias ligeiramente superiores no início do exame, devido ao stress, mas no final do exame devem estar mais relaxados. Os coelhos tímidos podem nunca relaxar o suficiente para obter uma frequência cardíaca precisa.
Frequência Respiratória	30-60 rpm	
Estado de Hidratação	Pode ser avaliado através de prega de pele ou da humidade da córnea.	
Comportamento	Um coelho tranquilo descansará sobre os quatro membros com uma contracção regular das narinas. Um coelho mais tímido pode vocalizar ou “bater” com membros posteriores.	
Pêlo/Pele	Estar atento a queda do pêlo, lesões ou descamação da pele, dermatites ou ectoparasitas.	
Olhos	Os olhos devem estar límpidos e brilhantes. A área periocular deve estar limpa, seca e sem falhas de pêlo.	
Orelhas	As orelhas devem estar limpas e sem apresentarem odor. Existe propensão para ácaros no pavilhão auricular, em caso de suspeita realizar sempre uma citologia auricular - quanto mais precoce o diagnóstico melhor.	
Nariz	Não deve haver nenhum sinal de corrimento nasal ou odor.	
Boca / Lábios / Dentes	Os lábios devem ser examinados quanto a úlceras, crostas e odor. A má oclusão dos incisivos e molares é muito comum e precisa ser corrigida.	
Região Torácica e Abdominal	A palpação suave do corpo deve revelar as costelas e as vértebras intactas, não dolorosas e cobertas por pouca gordura. Os órgãos abdominais devem ser palpados suavemente (avaliar o tamanho, textura e sinais de desconforto).	
Região genital	Os testículos podem estar retraídos devido aos canais inguinais abertos (pressionando suavemente é possível voltar a posicioná-los no escroto). O abdómen caudal deve ser palpado nas coelhas inteiras e a cadeia mamária deve ser avaliada em qualquer fêmea. Examinar a área perineal para verificar se há evidências de corrimento vaginal, dermatites de contacto ou fezes pastosas.	



### 3.3.1. Sinais clínicos de doença uterina

A grande maioria dos coelhos presentes em consultas são animais de companhia e como tal não são utilizados para reprodução. Sinais específicos como infertilidade, abortos ou outros problemas reprodutivos que nos indicam que algo não está bem ao nível do aparelho reprodutor, geralmente não são uma queixa comum pelo motivo apresentado anteriormente (Kunzel et al. 2015).

Devido a alguns sinais clínicos serem pouco específicos (tendo uma lista variada de DD (Tabela 4) e alguns subclínicos durante muito tempo (Kunzel et al. 2015), o diagnóstico da doença uterina é por vezes realizado numa fase avançada da doença (Bertram et al. 2018). Por outro lado, sinais mais específicos como corrimento vaginal ou alterações ao nível da glândula mamária, remetem-nos logo para doenças do tracto reprodutivo (Saito et al. 2002; Kunzel et al. 2015).

**Tabela 4 - Sinais específicos e inespecíficos de doença uterina e alguns exemplos de DD. Segundo: Pollock (2010)<sup>1</sup> e Flecknell (2003)<sup>2</sup>**

	Sinais	Diagnóstico Diferencial
Sinais inespecíficos	Anorexia <sup>1</sup>	Adenocarcinoma uterino, doença odontológica, lipidose hepática mixomatose, piómetra, tricobezoar, toxémia de gestação, urolitíase
	Letargia <sup>1</sup>	Adenocarcinoma uterino, cardiomiopatia, doença hemorrágica viral, encephalitozonose, hiperplasia quística do endométrio, mastite, mixomatose
	Distensão abdominal <sup>1</sup>	Doença hemorrágica viral, coccidiose hepática, gestação, hidrómetra, piómetra, pseudogestação, obstrução gástrica
	Dispneia <sup>1</sup>	Cardiomiopatia, bronquite alérgica, metástases de adenocarcinoma, pneumonia, toxémia de gestação
Sinais específicos	Corrimentos vaginais <sup>1</sup>	Adenocarcinoma uterino, piómetra, torção uterina
	Hematúria <sup>1</sup>	Hiperplasia do endométrio, adenocarcinoma uterino, urolitíase, aneurismas venosos do endométrio, cistite, pielonefrite
	Massa abdómen caudal <sup>2</sup>	Gestação, piómetra, metrite, aneurismas venosos do endométrio, hiperplasia quística do endométrio, neoplasia uterina
	Nódulos mamários <sup>2</sup>	Mastite, neoplasia primária, metástases de adenocarcinoma Uterino, hiperplasia quística do endométrio

Num estudo publicado por Kunzel et al. (2015), os autores enumeram uma série de sinais clínicos associados ao diagnóstico de doenças uterinas em 50 coelhas. Além dos anteriormente referidos acrescentam: dor à palpação abdominal, palpação de massa no abdómen caudoventral, abdómen distendido, letargia, dispneia e ausência de cecotrofismo. Num estudo semelhante em 47 coelhas, levado a cabo por Saito et. al (2002) o corrimento sanguinolento/hematúria é qualificado como o sinal mais comum. Este sinal tanto pode ser hematúria como metrorragia e ocorre em 90% dos casos durante a micção. Estes autores acrescentam ainda que é um sinal clínico recorrente em casos de hiperplasia do endométrio e de adenocarcinoma uterino. No mesmo estudo, concluem também que, em todos os casos de hidrómetra, houve sinal de flutuação no exame físico - ao realizar percussão sobre o abdómen distendido.

### **3.3.2. Exames Complementares**

O diagnóstico por imagem é importante na avaliação e confirmação do aumento do volume do útero, presença de massas e estruturas detectadas no exame clínico. Quando se suspeita de doença uterina deve-se recorrer à ultrassonografia e à radiografia para auxiliar a estabelecer um diagnóstico (Reusch 2006; Cintra et al. 2015).

A radiologia no coelho doméstico, e noutros pequenos mamíferos, pode ser um desafio devido ao seu tamanho e devido ao seu comportamento e resistência à contenção.

Os coelhos são animais presa no seu meio natural, portanto, tal como referido anteriormente tornam-se extremamente agitados quando expostos a situações desconhecidas (Richardson and Keeble 2014). A contenção manual pode ser difícil e perigosa para o operador e para o animal, sendo necessário por vezes recorrer a uma sedação (Paul-Murphy 2007).

O tamanho relativamente pequeno dos coelhos tem a vantagem de permitir radiografias de corpo inteiro. No entanto, quando estamos perante uma suspeita de doença do aparelho reprodutor, deveremos ter isso em consideração e colimar o feixe à localização pretendida para não haver perda de detalhe ao nível da qualidade de imagem (Praag, c[s.d.]). A projecção latero-lateral é preferida, uma vez que a posição dorso-ventral apresenta uma visibilidade limitada da região uterina, principalmente devido à superposição da coluna vertebral e dos músculos dorsais. No entanto, é aconselhado realizar as duas projecções (Lübke et al. 2019).

Também a ultrassonografia é utilizada como método auxiliar de diagnóstico e fornece imagens que podem ser avaliadas em tempo real. É considerada um método seguro, além de não ser necessário o uso de sedação ou anestesia na maioria dos casos (Silva et al. 2017).

Para o autor Paul-Murphy (2007), o uso da ultrassonografia em coelhos ainda é limitado, especialmente por haver poucas referências para os médicos executantes do exame. Da bibliografia existente, as referências de ultrassonografia diagnóstica no coelho incidem sobretudo sobre avaliação reprodutiva de fêmeas de produção (Silva et al. 2017).

### 3. 4. Doenças do aparelho reprodutor

Segundo Bertram et al. (2018) a incidência de doenças do aparelho reprodutor na coelha é alta, uma vez que cerca de 30% das coelhas inteiras do seu estudo retrospectivo apresentavam pelo menos uma doença do sistema reprodutivo. Existem diversos tipos de alterações que podem comprometer o funcionamento do aparelho reprodutor feminino e consequentemente a saúde e bem-estar da fêmea (Harcourt-Brown 2002).

De todas as doenças que podem acometer o trato reprodutor feminino há duas que se destacam e ambas são doenças uterinas (Bertram et al. 2018). Segundo vários autores (Saito et al. 2002; Walter et al. 2010; Mancinelli 2016) as mais comuns são a hiperplasia do endométrio e o adenocarcinoma uterino. Num estudo publicado por Kunzel et al. (2015), os resultados histopatológicos dos úteros de coelhas, que realizaram OVH ou após necrópsia, indicaram que as lesões neoplásicas eram predominantes comparativamente às lesões não tumorais do útero.

As doenças mais frequentes do sistema reprodutivo da coelha (Tabela 5) serão abordadas e consideradas segundo dois grupos: lesões não-tumorais e lesões tumorais.

**Tabela 5 - Doenças uterinas mais frequentes na coelha. Adaptado de Saito et al (2002).**

Lesões Não-tumorais	Lesões Tumorais
Hiperplasia do Endométrio	Adenocarcinoma
Hidrómetra	Adenoma
Aneurismas venosos do endométrio	Leiomioma
Piômetra	Leiomiossarcoma
Mucómetra	Metástases de tumores ováricos

### **3.4.1. Lesões Tumorais**

#### **3.4.1.1. Adenocarcinoma Uterino**

##### **3.4.1.1.1. Epidemiologia e factores de risco**

O adenocarcinoma uterino é a neoplasia mais frequente em coelhas inteiras (Harcourt-Brown 2002; Klaphake 2012; Wesche 2014). A incidência do tumor aumenta com a idade, tendo sido descrito que atinge 50-80% das fêmeas acima dos 4 anos de idade (Cintra et al. 2015), aumentando a sua incidência para 80% em animais com mais de 5 anos (Alizadeh et al. 2012).

O tumor é mais frequentemente observado na coelha do que na cadela e na gata (Saito et al. 2002; Cintra et al. 2015). Segundo Alizadeh et al. (2012) os coelhos da raça Holandesa são dos mais frequentemente diagnosticados com adenocarcinoma uterino. Outras raças também bastante suscetíveis são as Tan e French Silver. Contrariamente, os menos suscetíveis são os de raça Belga ou Rex (Silva 2015).

A etiologia da neoplasia é desconhecida, no entanto, alguns estudos indicam que o estrogénio tem um papel importante no desenvolvimento da doença (Alizadeh et al. 2012). Com o avançar da idade o endométrio sofre uma diminuição da celularidade e um aumento no teor de colagénio de forma progressiva e estas alterações estão associadas ao desenvolvimento do tumor que evolui lentamente (Klaphake 2012; Cintra et al. 2015). Alguns estudos têm sugerido que a hiperplasia quística do endométrio precede o desenvolvimento do adenocarcinoma, mas não há consenso sobre se isso representa ou não um estado pré-neoplásico (Cintra et al. 2015).

##### **3.4.1.1.2. Caracterização Macroscópica**

Macroscopicamente os adenocarcinomas uterinos são frequentemente multicêntricos, medindo entre 1 e 5 cm de diâmetro, não encapsulados e mal delimitados com crescimento infiltrativo (Vinci et al. 2010). Podem envolver ambos os cornos uterinos, aparecendo na forma de estruturas polipoides globulares que se projectam para o interior do útero (Harcourt-Brown 2002; Cintra et al. 2015). Segundo os mesmos autores, com a progressão, o tumor aumenta e coalesce, podendo afectar grandes porções do útero e tornar-se, progressivamente, palpável com maior facilidade, podendo conter grandes áreas de hemorragia, necrose ou calcificação.

Alizadeh et al. (2012) referem que na laparotomia exploratória de uma coelha com 3 anos de idade referenciada para OVH e mais tarde diagnosticada com adenocarcinoma uterino, o órgão se apresentava aumentado de volume, com os cornos uterinos a atingir focalmente 10cm de diâmetro e com conteúdo fluido.

#### **3.4.1.1.3. Caracterização Microscópica**

Microscopicamente, os adenocarcinomas uterinos são compostos por células epiteliais dispostas em múltiplas camadas irregulares de estruturas papilares e tubulares, suportadas por estroma fibroso abundante. São visíveis múltiplos focos de crescimento sólido. As células neoplásicas são poligonais com os bordos indistintos, com citoplasma eosinofílico escasso, núcleo redondo a ovóide, nucléolo proeminente, figuras mitóticas frequentes e invasão do miométrio (Cintra et al. 2015). A citologia revela frequentemente uma hiperplasia significativa e displasia celular que também pode ser observada em casos de hiperplasia do endométrio (Wesche 2014).

Histologicamente existem dois tipos de adenocarcinoma uterino em coelhos: o papilar e o tubular/sólido, que são classificados de acordo com o tipo de invasão do miométrio. No modo expansivo (papilar), as células neoplásicas crescem tanto para o lúmen como para o miométrio, aumentando o tamanho do útero. Já no modo invasivo (tubular/sólido), as células neoplásicas estão profundamente no miométrio formando pequenos conjuntos de ninhos sem alterar a espessura do útero (Cintra et al. 2015).

#### **3.4.1.1.4. Sinais clínicos**

Os sinais clínicos de coelhas com adenocarcinoma uterino variam entre sinais clínicos mais específicos, como hematúria e/ou corrimento vaginal serossanguinolento e/ou sinais clínicos menos específicos como perda de peso, anorexia e depressão (Cintra et al. 2015). Ao exame físico a coelha poderá apresentar distensão abdominal e/ou uma massa palpável no abdômen caudal (Wesche 2014). A palpação de uma massa abdominal pode ser um achado físico isolado, sem outras manifestações clínicas associadas (Zeeland 2017). Os sinais clínicos manifestados na fase final do tumor uterino também incluem dispneia devido a metástases pulmonares (Klaphake 2012).

Nas fêmeas utilizadas para reprodução, problemas a este nível são sinal de alarme, tais como diminuição da fertilidade, mortes/retenções fetais ou abortos (Alizadeh et al. 2012).

#### **3.4.1.1.5. Diagnóstico**

Os tumores são normalmente detectados por palpação abdominal e confirmados por histopatologia após OVH ou necrópsia (Harcourt-Brown 2012). O diagnóstico passa pelos sinais clínicos, juntamente com exames complementares. No entanto, o diagnóstico definitivo de adenocarcinoma só é confirmado por análise histopatológica do órgão.

Como diagnósticos diferenciais devem ser considerados: a gestação, a piómetra, a metrite, a hidrómetra ou a mucómetra, os aneurismas venosos do endométrio, a hiperplasia do endométrio, e outros tumores tais como o leiomiossarcoma (Klaphake 2012).

Após um exame físico que revele - pela palpação do abdómen caudal - útero aumentado e/ou massas nodulares uterinas, deve-se recorrer a exames complementares como a radiografia e/ou ultrassonografia (Cintra et al. 2015).

As radiografias abdominais por vezes permitem visualizar o útero (o que é indicativo de aumento do órgão) ou padrões radiográficos sugestivos de doença uterina - como desvio cranial do aparelho digestivo (Rosenthal 2001) ou presença de calcificações distróficas (Reimnitz 2017). As radiografias torácicas são importantes para rastrear a presença de metástases pulmonares e caso já haja comprometimento, o prognóstico é considerado mau (Klaphake 2012; Cintra et al. 2015). A ultrassonografia ajuda a diferenciar a causa do aumento do volume uterino, a efectuar medições de massas ou a ver a presença de nódulos múltiplos (Cintra et al. 2015).

#### **3.4.1.1.6. Tratamento, prognóstico e prevenção**

O tratamento de escolha é a OVH, caso não haja envolvimento metastático. No momento da cirurgia toda a cavidade abdominal deve ser examinada e é recomendado realizar biópsias a qualquer suspeita de foco de tumor secundário (Klaphake 2012). Também é importante reexaminar a coelha a cada 3 meses por um período de 1 a 2 anos, após a cirurgia, para verificar se há evidências de metástases abdominais ou pulmonares (Klaphake 2012; Cintra et al. 2015). Relativamente a outras formas terapêuticas (nomeadamente quimioterapia), pouco se sabe sobre o papel destas no adenocarcinoma uterino da coelha, pelo que não é frequentemente um plano a considerar (Silva 2015).

A invasão local do miométrio e da cavidade peritoneal ocorre cedo (Klaphake 2012; Cintra et al. 2015). As metástases (podem ocorrer em 1-2 anos) disseminam-se localmente no peritoneu e noutros órgãos abdominais como o fígado ou por disseminação hematogénica para locais distantes como o pulmão, o cérebro, a pele ou os ossos (Alizadeh et al. 2012; Harcourt-Brown 2012).

### **3.4.1.2. Outros tumores uterinos**

Além do adenocarcinoma do endométrio, também estão descritas outras doenças uterinas de origem tumoral tais como: leiomioma, leiomiosarcoma, adenoma, coriocarcinoma e carcinosarcoma (ou tumor mülleriano misto maligno) (Kunzel et al. 2015; Mancinelli 2016). Apesar de serem tumores raros, os mais diagnosticados a seguir ao adenocarcinoma são o leiomioma e leiomiosarcoma (Alizadeh et al. 2012).

### **3.4.1.3. Tumores ováricos e da glândula mamária**

Segundo Bertram et al. (2017), a incidência de neoplasias ováricas em coelhos é considerada baixa e são normalmente tumores secundários, isto é, metástases de neoplasias com origem extra-ovárica. No estudo retrospectivo dos autores, em 12 neoplasias ováricas diagnosticadas, 11 eram metástases de adenocarcinoma uterino. No entanto, os ovários também podem ser sede de tumores primários como adenocarcinoma, adenoma e hemangioma (Alizadeh et al. 2012; Bertram et al. 2017).

Relativamente às glândulas mamárias, a maioria dos tumores diagnosticados também são adenocarcinomas (Harcourt-Brown 2002). A malignidade dos tumores mamários no coelho assemelha-se muito à observada no gato com a predominância de tumores malignos (Baum and Hewicker-Trautwein 2015). O adenocarcinoma mamário é geralmente invasivo e com propensão para ser ulcerativo (Reusch 2006).

Saito et al. (2002) indicam no seu estudo que as coelhas diagnosticadas com adenocarcinoma da glândula mamária (4 casos) também apresentavam adenocarcinoma uterino. Na literatura está descrito que lesões hiperplásicas e neoplásicas das glândulas mamárias são quase sempre acompanhadas de adenocarcinoma uterino, não se tratando necessariamente de uma patogénese partilhada (Baum and Hewicker-Trautwein 2015).

### 3.4.2. Lesões não tumorais

Dentro das lesões não tumorais do aparelho reprodutor feminino enumeram-se várias doenças, relativamente frequentes, que ocorrem em coelhas tais como doenças ováricas, hiperplasia do endométrio, hidrómetra, infecções uterinas, torsão uterina, aneurismas venosos do endométrio, gravidez ectópica, distócia, toxémia de gestação, pseudogestão, doenças vaginais ou da vulva e mamites (Reusch 2006). A esterilização é aconselhada para todos os coelhos que não sejam destinados à reprodução. Na fêmea, especialmente, deve ser realizada o mais cedo possível de forma a prevenir que estas alterações possam ocorrer (principalmente a nível do útero) e quando já existem, a OVH é curativa (Vargas 2014).

Uma vez que a maioria das doenças do trato reprodutivo podem apresentar os mesmos sinais, quase todas as doenças constantes na Tabela 6 constituem DD (umas das outras). O diagnóstico, de uma forma geral, é obtido através dos sinais clínicos, radiologia e/ou ultrassonografia, análise citológica ou histopatológica. Como não apresentam sinais específicos (Harcourt-Brown 2002), a ultrassonografia é uma ótima ferramenta que deve ser utilizada para esclarecer casos de aumento do volume abdominal, por exemplo, uma vez que é vasta a lista de DD que este sinal clínico apresenta.

Para qualquer afecção uterina a OVH é o tratamento de eleição, mas antes de realizada o paciente deve estar estável para conseguir suportar a anestesia e a cirurgia (Kunzel et al. 2015).

**Tabela 6 - Lesões do trato reprodutor feminino da coelha e DD de cada doença. Fonte: Adaptado de Flecknell (2003).**

<b>Hiperplasia do endométrio</b>	Adenocarcinoma, piómetra, hidrómetra, aneurismas venosos do endométrio, distócia, urolitíase, neoplasia do trato urinário
<b>Aneurismas venosos do endométrio</b>	Adenocarcinoma, piómetra, hidrómetra, distócia, urolitíase e neoplasia do trato urinário
<b>Piómetra</b>	Adenocarcinoma, hidrómetra, aneurismas venosos do endométrio, distócia
<b>Hidrómetra</b>	Adenocarcinoma, piómetra, aneurismas venosos do endométrio e distócia.
<b>Toxémia de Gestação</b>	Adenocarcinoma, piómetra, hidrómetra, aneurismas venosos do endométrio, distócia



### **3.4.2.1. Hiperplasia do endométrio**

A hiperplasia do endométrio ocorre sobretudo em fêmeas a partir dos 3 (Flecknell 2003) a 4 anos de idade (Saito et al. 2002; Mancinelli and Lord 2014). Segundo Klaphake (2012), a doença está associada ao envelhecimento da fêmea, uma vez que com a idade as glândulas endometriais tornam-se quísticas e hiperplásicas. Segundo Mancinelli e Lord, (2014), Flecknell (2003) e Klaphake (2012) a hiperplasia do endométrio evolui ao longo de um processo contínuo. Inicialmente formam-se pólipos endometriais que progridem para quistos hiperplásicos, que por sua vez evoluem para hiperplasia adenomatosa. A partir daqui, pode evoluir ainda para adenocarcinoma, tal como ocorre nos humanos (Mancinelli and Lord 2014). No entanto, o adenocarcinoma não resulta exclusivamente desta afecção, uma vez que este tumor também está associado a uma atrofia senil do endométrio (Klaphake 2012).

Os sinais clínicos podem incluir diminuição da actividade, hematúria intermitente e anemia. No exame físico pode ser possível palpar um útero irregular e firme e nódulos nas cadeias mamárias (Reusch 2006; Klaphake 2012). Esta doença pode ter uma apresentação subclínica e ser um achado de OVH ou necrópsia (Flecknell 2003).

### **3.4.2.2. Aneurismas venosos do endométrio**

Segundo Reimnitz et al. (2017), a doença é caracterizada pela formação de dilatações venosas anormais de parede vascular fina com estratificação completa e normal (Figura 6). É causada por defeitos congénitos da adventícia, aumento da pressão intraluminal ou traumatismo (Klaphake 2012). Coelhas com esta doença apresentam nos cornos uterinos múltiplos aneurismas venosos do endométrio que podem rupturar espontaneamente e causar uma hemorragia intrauterina e hematúria de periodicidade intermitente (Harcourt-Brown 2002).

A lista de sinais clínicos inclui hematúria, aumento do volume do útero (à palpação do abdómen caudal) e vulva eritematosa (Reimnitz et al. 2017). Segundo Reusch (2006), as coelhas com esta doença também podem apresentar proteinúria e uma ligeira anemia regenerativa. A OVH é recomendada devido ao risco de hemorragia grave e também é curativa (Reimnitz et al. 2017).

### 3.4.2.3. Inflamações e infecções uterinas

Doenças uterinas como endometrite, metrite ou piómetra também são relatadas na coelha (Mancinelli and Lord 2014). Segundo o estudo de Bertram et al. (2018) as lesões inflamatórias (17,7%) são menos frequentes que as lesões tumorais (51,3%). Os autores indicam a endometrite como a lesão inflamatória mais prevalente (77,6%), seguida da metrite (10%) e da piómetra (10%). A piómetra é a infecção uterina mais relatada na coelha (Saito et al. 2002; Kunzel et al. 2015), sendo frequentemente isoladas *Pasteurella multocida* e *Staphylococcus aureus* (Harcourt-Brown 2002; Flecknell 2003), podendo ser transmitidas na cópula ou associada a pós-parto (Reusch 2006). Em fêmeas virgens, a infecção pode surgir por via retrógrada (*P. multocida* associada a uma vaginite por exemplo) ou por via hematogénia (Klaphake 2012).

Os sinais clínicos podem incluir corrimento vaginal mucopurulento, distensão abdominal e redução da fertilidade (Harcourt-Brown 2002; Reusch 2006) e sinais menos específicos como anorexia, perda de peso, letargia, depressão e fraqueza (Flecknell 2003). A poliúria e polidipsia também foram relatadas em coelhas com infecção uterina (Flecknell 2003). O exame físico pode revelar uma distensão do abdómen com palpação de um útero firme (Reusch 2006). A palpação abdominal deve ser muito cuidadosa uma vez que a parede fina de um útero doente pode ser rupturada facilmente (Klaphake 2012).

Para o diagnóstico, deve-se recorrer a exames complementares de imagiologia (Reusch 2006). As análises laboratoriais normalmente revelam a nível hematológico uma leve anemia normocítica e normocrômica, heterofilia, monocitose (Flecknell 2003) e as bioquímicas séricas podem revelar hipercolesterolemia e azotémia (Reusch 2006).

Inicialmente o tratamento a instituir será de suporte. É necessária analgesia, fluidoterapia e profilaxia da estase gástrica secundária (Reusch 2006). Seguidamente está recomendada OVH, que é curativa, mas a cirurgia pode ser complicada pela presença de aderências entre o útero e os tecidos circundantes (Harcourt-Brown 2002). Após a cirurgia, o conteúdo uterino deve ser recolhido e realizado o Teste de Sensibilidade a Antibióticos (TSA) para permitir seleccionar uma correcta terapia antimicrobiana para o pós-operatório (Flecknell 2003). Enquanto isso, deve ser iniciada antibioterapia com um AB de largo-espectro (Reusch 2006). Existem algumas limitações quanto à administração de determinados antibióticos nos coelhos, sobretudo devido aos efeitos secundários da perturbação da microbiota intestinal que pode levar a disbiose. Deve ter-se especial atenção com o uso de beta-lactâmicos e macrólidos. Outros antibióticos, como a tetraciclina e doxiciclina, administrados por via oral, também podem causar reacções graves em coelhos (Rosenthal 2004).

#### **3.4.2.4. Hidrómetra e Mucómetra**

Estas lesões caracterizam-se por acumulação de fluido não inflamatório no interior do lúmen uterino. Se o líquido em questão se mantiver estéril, a sua acumulação origina uma doença uterina denominada hidrómetra ou mucómetra (Schlafer and Miller 2007). Os autores dizem também que se a substância se apresentar mais aquosa, clara e límpida trata-se de uma hidrómetra. Se o conteúdo uterino for mais viscoso, turvo e com concentrações celulares mais elevadas, estamos perante uma situação de mucómetra.

A hidrómetra, segundo Saito et al. (2002) revelam no seu estudo retrospectivo, é uma doença relativamente comum - a terceira mais frequente - e a média de idades das coelhas com esta doença é de 4 anos. Os autores relatam que a mortalidade é elevada, superior a 50%, e a justificação para tal prende-se pela alta morbilidade antes da cirurgia e à alta pressão sobre os órgãos abdominais que é exercida pelo aumento do volume do útero.

Os sinais clínicos incluem letargia, anorexia, perda de peso e polipneia (Klaphake 2012), aumento do perímetro abdominal, e o útero aumentado de tamanho que pode ser palpado durante o exame físico. A precursão abdominal pode indicar a presença de líquido (Hristov et al. 2017)

Mais uma vez, falamos de doenças que podem ser clinicamente silenciosas e detectadas apenas numa OVH de rotina. O diagnóstico deverá incluir radiografia e ultrassonografia do abdómen caudal onde se possa confirmar a presença de um útero distendido, cheio de líquido (Reusch 2006). No entanto, um diagnóstico presuntivo pode ser feito baseado nos sinais clínicos. A terapia inclui cuidados de suporte e OVH (Flecknell 2003; Klaphake 2012).

#### **3.4.2.5. Toxémia de Gestação**

Embora não seja muito frequente nas coelhas, esta doença ocorre geralmente durante a última semana de gestação (Klaphake 2012; Gruaz et al. 2017). Primíparas e, principalmente, fêmeas obesas (Reusch 2006; Klaphake 2012) com planos de nutrição de alto valor calórico e que apresentam anorexia repentina são os grupos de maior risco. Está associada à obesidade e ao jejum recente ou anorexia (Flecknell 2003). Aparentemente as raças com maior predisposição são a Holandesa, Polaca e Inglesa (Gruaz 2017).

Os sinais clínicos variam e podem incluir depressão, fraqueza, anorexia, sinais neurológicos (como ataxia e convulsões), aborto, dispneia e sialorreia (Gruaz et al. 2017). O animal pode progredir rapidamente até coma e morte caso não receba tratamento (Flecknell 2003).

Para o diagnóstico deve-se realizar exames imagiológicos e análises clínicas. A urianálise irá revelar uma urina límpida com pH 5-6, proteinúria e cetonúria. Nas análises bioquímicas existe hipercaliemia, cetonemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia (Klaphake 2012). No exame de necrópsia é comum observar-se uma excessiva acumulação de gordura por todo o organismo (com evidência para esteatose hepática, infiltrações de gordura a nível renal e glândulas adrenais). A cetoacidose e a lipidose hepática estão também usualmente presentes (Reusch 2006)

Geralmente o prognóstico é mau (Flecknell 2003). É necessário instituir uma terapia de suporte agressiva, incluindo suporte nutricional para reverter o balanço energético negativo destes animais (Reusch 2006). Uma vez estabilizada, a cesariana ou a OVH são curativas (Flecknell 2003).

#### **3.4.2.6. Pseudogestação**

A causa mais comum é o acasalamento sem sucesso. No entanto, a pseudogestação também pode ser vista em coelhas virgens (Reusch 2006) sujeitas a algum acontecimento que desencadeou uma ovulação não fecundada. Uma gestação dura normalmente entre 30-33 dias e a pseudogestação dura 16-17 dias (Abd-Elkareem 2017). A afecção geralmente é auto-limitante podendo, no entanto, progredir para endometrite, hidrómetra, piómetra ou mamite (Carter et al. 2016).

Sinais de gestação ou pseudogestação podem incluir mudanças tanto no comportamento como no temperamento (Elliot and Lord 2014), construção de um ninho com pelo arrancado e desenvolvimento das glândulas mamárias (Abd-Elkareem 2017).

## **4. CARACTERIZAÇÃO DA DOENÇA UTERINA NA COELHA DOMÉSTICA**

### **4.1. Objectivos**

Com o presente estudo pretende-se:

- a) Estudar a prevalência da doença uterina na coelha de estimação;
- b) Estudar a prevalência do adenocarcinoma uterino relativamente a outras doenças uterinas;
- c) Relacionar a variável “idade” dos animais em estudo com as doenças uterinas diagnosticadas;
- d) Descrever os sinais clínicos mais frequentemente apresentados por tipo de doença uterina;
- e) Avaliar a contribuição dos exames imagiológicos, nomeadamente a radiografia e a ultrassonografia abdominal, no diagnóstico da doença uterina;
- f) Caracterizar as doenças uterinas do coelho como animal de estimação por meio de análise histopatológica.

### **4.2. Material e métodos**

#### **4.2.1. Tipo de Estudo**

O presente estudo foi maioritariamente do tipo retrospectivo, já que, durante o período de estágio foi também possível acompanhar presencialmente as cirurgias e análises histopatológica de alguns casos do estudo.

#### **4.2.2. Amostra e recolha de dados**

Elegeu-se como população alvo todas as coelhas que se apresentaram à consulta no HEV-FMV-ULisboa entre Janeiro de 2017 e Julho de 2018. Dentro desta população a amostra foi seleccionada de acordo com um único critério de inclusão a realização de OVH (electiva ou por razões clínicas) dentro do período referido.

Os dados recolhidos para o estudo foram obtidos através dos sistemas informáticos implementados no HE-FMV-ULisboa - o Qvet® e, actualmente o sistema em vigor (desde 1 Abril de 2018), o Guruvet®.

#### 4.2.3. Caracterização da doença uterina

A caracterização das diferentes doenças uterinas foi realizada com base nos dados recolhidos dos históricos e relatórios clínicos da amostra em estudo. Foram registados dados referentes a:

- a) Idades, pesos e raças (quando possível de determinar)
- b) Sinais clínicos
- c) Alterações nos exames imagiológicos (radiografias e/ou ultrassonografias abdominais)
- d) Alterações macroscópicas dos úteros após OVH
- e) Análises histopatológicas dos úteros

#### 4.2.4. Protocolos e procedimentos

Todos os animais do estudo realizaram OVH no HEV-FMV-ULisboa. Para realizar o procedimento cirúrgico seguiu-se um protocolo anestésico (Carpender 2017) recomendado para a espécie em causa:

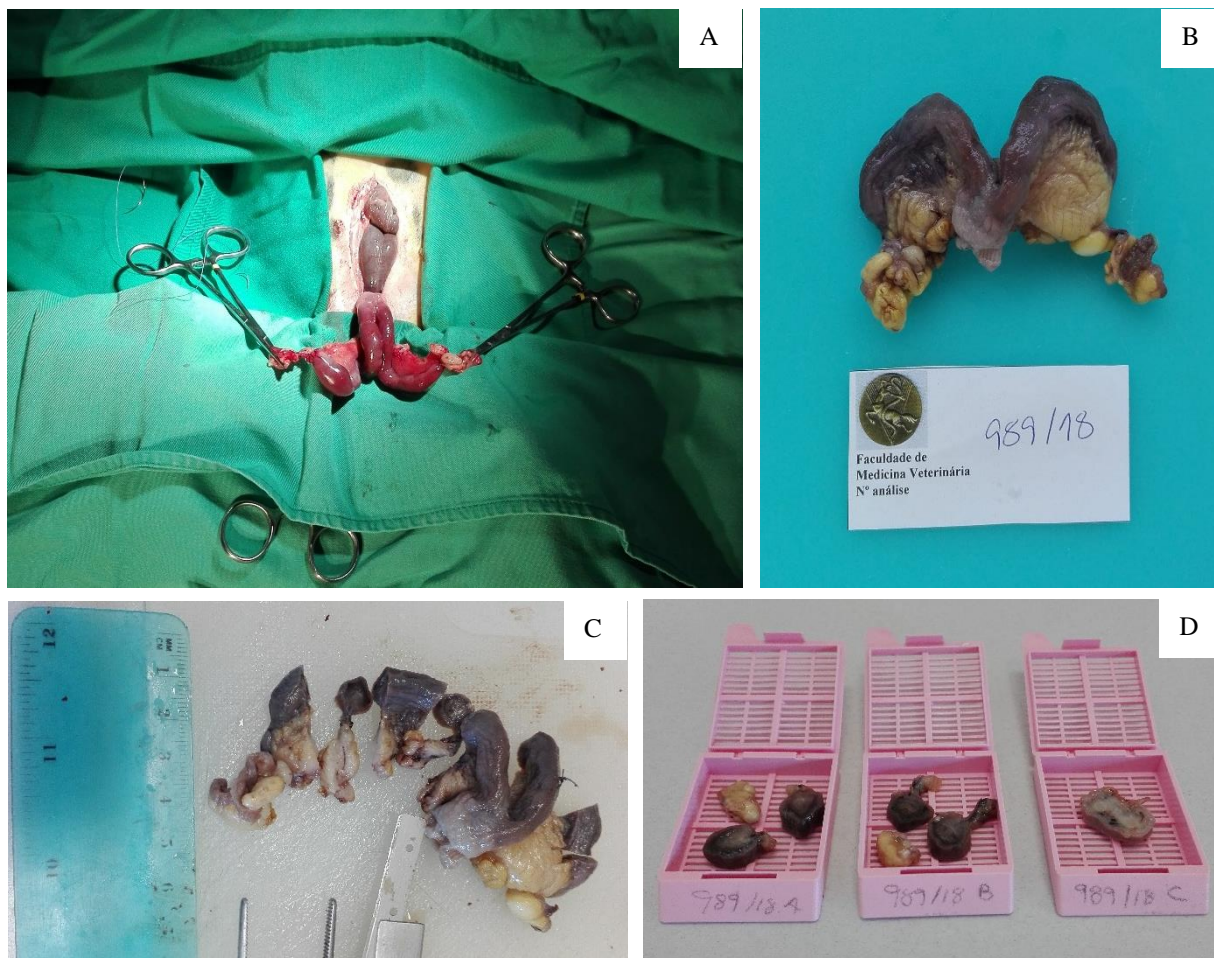
- Pré-medicação: Buprenorfina (0,02-0,1 mg/kg, IM) + Meloxicam (0,2-0,5 mg/kg, SC)
- Indução anestésica com Quetamina<sup>1</sup> + Medetomidina<sup>2</sup> (15mg/kg<sup>1</sup> + 0,25 mg/kg<sup>2</sup>, IM)
- Manutenção da anestesia com Isoflurano 2% por máscara facial ou por intubação traqueal
- Reversão com Atipamezole (0,5-1 mg/kg, IM)

A técnica cirúrgica utilizada é muito semelhante às utilizadas nas OVH das cadelas/gatas. A diferença mais importante a salientar é que após a exteriorização do útero (Figura 5A) se processa à laqueação dos vasos do ligamento largo.

Os úteros recolhidos foram colocados em frascos de colheita apropriados e a fixação dos tecidos foi com formaldeído a 4%. Foram preenchidas requisições ao laboratório de Anatomia Patológica e as amostras seguiram devidamente identificadas com nome do animal, nome do detentor, data da realização da OVH e etiqueta correspondente a cada requisição.

Uma vez no laboratório, a amostra foi retirada do frasco (Figura 5B) e avaliada macroscopicamente. De seguida o órgão foi seccionado em várias zonas (Figura 5C) e as pequenas amostras que se retiraram foram colocadas em cassetes devidamente identificadas (Figura 5D). As amostras foram seguidamente sujeitas ao processamento de rotina\* de inclusão em parafina, tendo-se posteriormente obtido cortes de 4µm de espessura que foram corados com hematoxilina e eosina.

\*O processamento das amostras foi efectuado no Laboratório de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa .



**Figura 5 - Recolha e preparação das amostras de útero. Fotografias originais**

Legenda: A) Plano dorsal do útero exteriorizado durante o procedimento cirúrgico da OVH; B) Aspecto macroscópico do útero; C) Corte da peça em pontos de interesse; D) Cassetes com os diversos cortes do órgão e devida identificação.

#### 4.2.5. Análise estatística

Todos os dados com interesse para o estudo foram inseridos numa base de dados. Recorreu-se ao programa informático Excel® (Microsoft® Office Excel 2007) como suporte de construção de gráficos e tabelas, bem como para a obtenção de estatística descritiva.

### 4.3. Resultados

#### 4.3.1. Caracterização geral da amostra

##### 4.3.1.1. Idade

Na população de 19 animais em estudo, o limite inferior e superior de idades foi respectivamente 0,5 e 9,9 anos. Não foi possível determinar com precisão a idade de cinco coelhas, uma vez que eram provenientes de lojas de animais ou eram adoptadas. Estas fêmeas com a idade estimada pelo MV assistente/detentor representam 26,3% da população. A média de idades da amostra foi de 2,7 anos e a mediana foi de 1,9 anos. Na Tabela 7 são apresentadas as idades das coelhas em estudo: 11 com idade inferior a 2 anos, quatro com idades compreendidas entre os 2 e os 5 anos e 4 com idades superiores a 5 anos.

**Tabela 7 - Elementos da amostra por faixa etária**

Faixa etária	Nº de animais	Percentagem (%)
<2 Anos	11	63,2
>2 e <5 Anos	4	18,4
>5Anos	4	18,4

##### 4.3.1.2. Raça e peso vivo

Dos dados recolhidos relativamente às raças da população em estudo, somente 10 coelhas (52,6%) apresentavam raça definida pelos detentores/MV: Coelho Anão n=6, Angora n=2, Bélier Anão n=1 e Lion Head n=1. O peso vivo variou entre 0,980kg e 2,860kg, sendo a média de peso 1,810kg e com um desvio padrão de 0,480kg.

##### 4.3.1.3. Motivo OVH

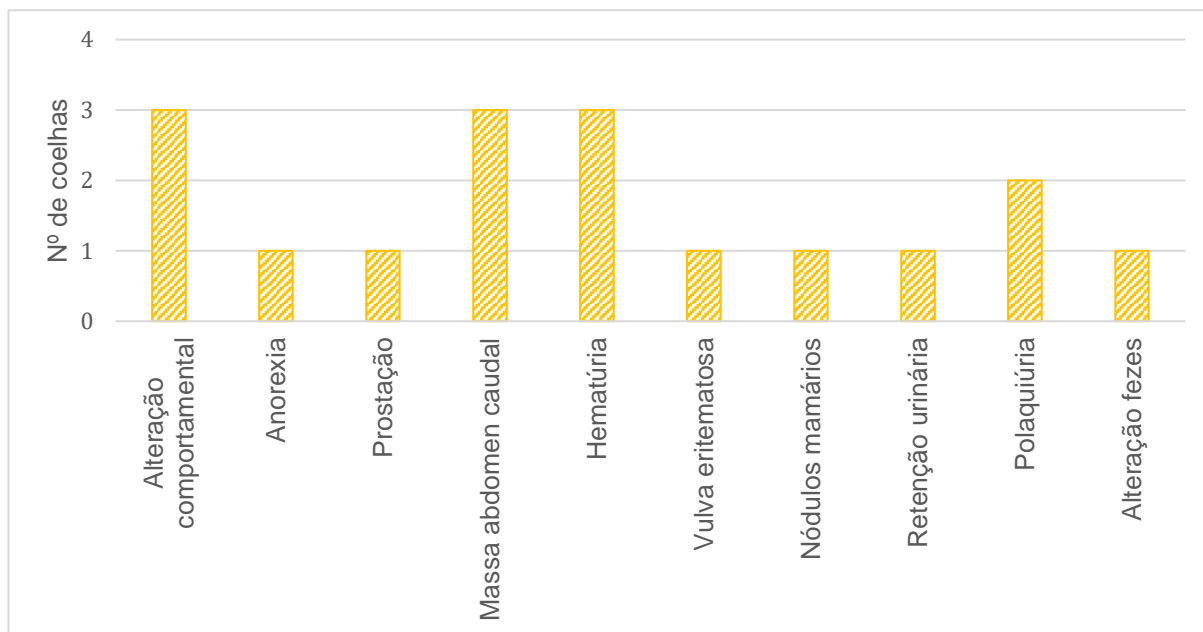
Relativamente ao motivo da OVH, neste estudo 63,2% das coelhas (n=12) foram submetidas a OVH electiva e 36,8% (n=7) da amostra foi submetida a OVH por suspeita de doença uterina. Relativamente às coelhas que realizaram OVH electiva, a média das idades foi de 1,4 anos enquanto que a média de idade das que realizaram OVH por motivos clínicos foi de 5 anos.



#### 4.3.1.4. Sintomatologia

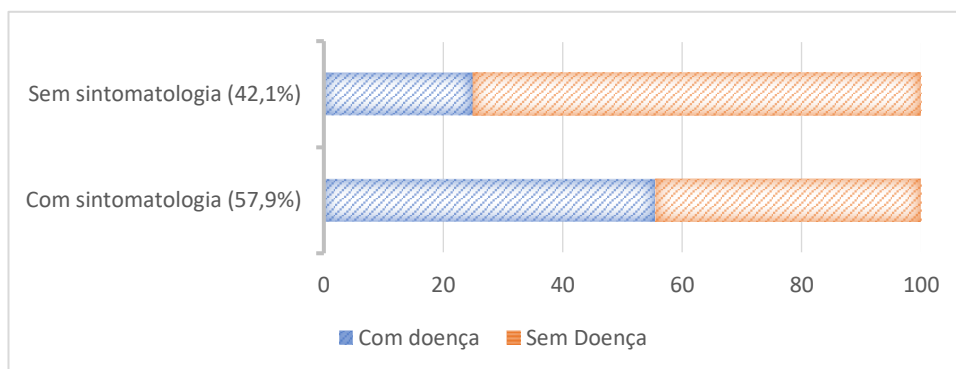
Os sinais apresentados estão reunidos no Gráfico 1. Um total de oito coelhas (42,1%) não apresentou qualquer queixa em consulta, no entanto, duas destas foram diagnosticadas com uma doença uterina.

**Gráfico 1 - Sinais apresentados pela população em estudo**



Da população em estudo 57,9% das coelhas (n=11) apresentaram pelo menos um sinal e destas, 54,5% (n=6) foram diagnosticadas com uma doença uterina (Gráfico 2). Cerca de 37% (n=7) da amostra apresentou pelo menos uma sintomatologia específica do aparelho reprodutor como: hematúria, massa no abdómen caudal palpável, nódulos na glândula mamária, vulva eritematosa ou comportamento de nidificação. Relativamente aos sinais menos específicos foram observadas coelhas com: anorexia, prostração, retenção urinária, polaquiúria, diminuição da produção de fezes e fezes pastosas.

**Gráfico 2 - Comparação entre coelha com ou sem sintomatologia e doença uterina.**



#### 4.3.1.5. Exames complementares

Relativamente a exames complementares foram realizados 7 radiografias abdominais e 5 ultrassonografias. Quatro fêmeas (20%) realizaram um dos exames e outras 4 realizaram ambos. Dos exames realizados (n=12), 9 apresentaram alterações dignas de registo (Tabela 8). Relativamente às ecografias realizadas, em 80% dos exames (n=4) foi possível identificar um útero distendido com (n=1) ou sem (n=3) presença de líquido.

**Tabela 8 - Resumo das alterações visualizadas nos exames imagiológicos do presente estudo.**

Alterações radiografia abdominal	Alterações ecografia abdominal
Calcificações abdómen caudal	Útero aumentado de tamanho
Útero visível	Lesão no abdómen caudal compatível com útero e possíveis metástases
Desvio cranial do aparelho digestivo	Útero e cornos uterinos distendidos, sem conteúdo líquido
	Útero distendido com conteúdo heterogéneo, calcificação e líquido no lúmen
	Útero distendido com alteração da arquitectura, muito heterogénio, massas nas extremidades craniais do corno uterino esquerdo e direito.

#### 4.3.1.6. Aspecto Macroscópico

Macroscopicamente verificaram-se alterações em 31,6% dos úteros (n=6) e todos estes foram sujeitos a análise histopatológica. Dos úteros sem alterações macroscópicas (n=13), seis foram recolhidos durante o período de estágio e sujeitos a análise histopatológica e destes, três apresentavam alterações microscópicas dignas de registo (Tabela 9).

**Tabela 9 - Comparação: aspecto macroscópico vs resultado da análise histopatológica**

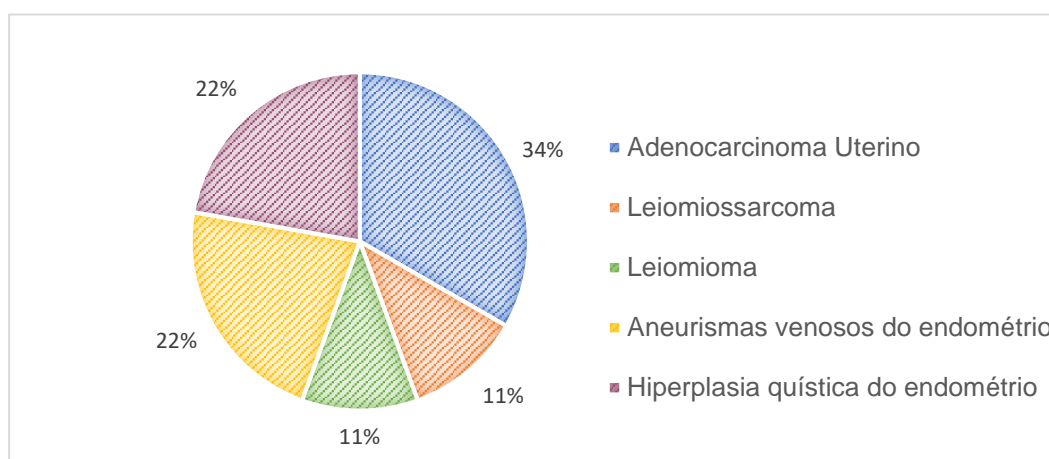
		Aspecto Macroscópico do útero	
		Normal	Com alterações
Análise Histopatológica	Normal	3	0
	Com alterações	3	6
Total		6	6

#### 4.3.1.7. Análise Histopatológica

Para este estudo foram reunidos 12 relatórios de análises histopatológicas, sendo que 8 resultaram da análise de úteros recolhidos durante o período de estágio e enviados para o Laboratório de Anatomia Patologia da FMV-ULisboa.

Os diagnósticos obtidos neste estudo, através de análise histopatológica, encontram-se representados no gráfico 3.

**Gráfico 3 - Diagnósticos finais obtidos por análise histopatológica**



#### 4.3.2. Caracterização da população diagnosticada com doença uterina

Deste estudo, 42,1% da população (n=8) submetida a OVH apresentava pelo menos uma doença uterina. Uma coelha apresentava duas lesões uterinas em simultâneo (adenocarcinoma uterino + hiperplasia do endométrio). Todas as coelhas com mais de 5 anos apresentavam alguma doença uterina. A média de idades das coelhas doentes foi 4,1 anos. Em média uma em cada quatro fêmeas que fez OVH electiva foi diagnosticada com doença uterina.

#### 4.3.3. Caracterização das doenças uterinas

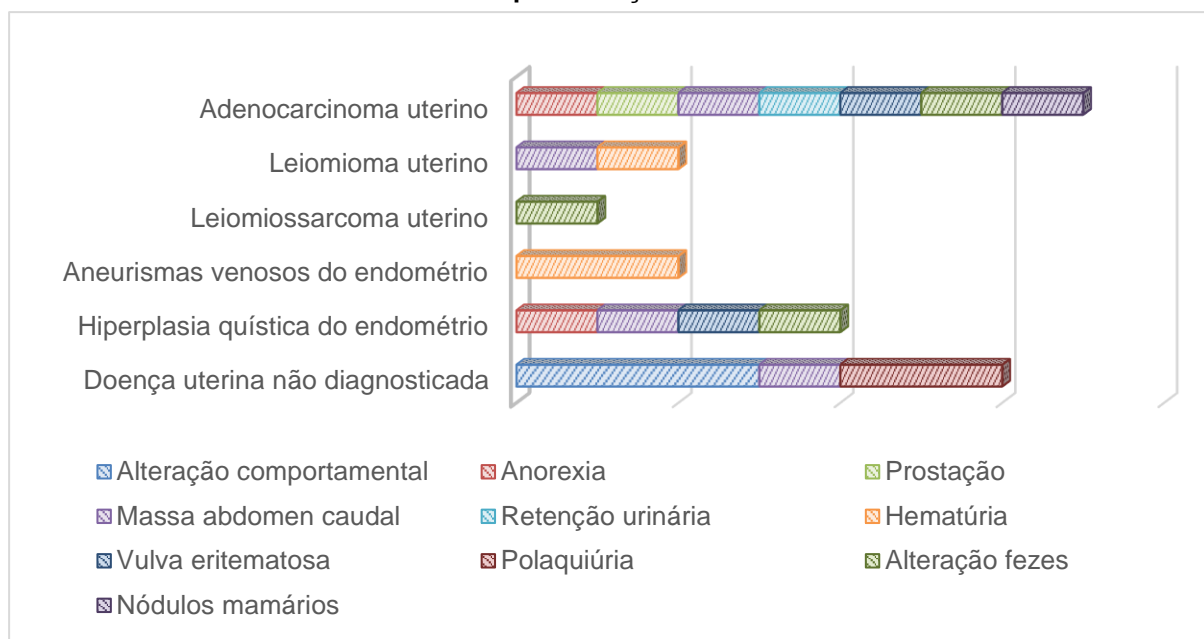
As doenças tumorais representaram 55,6% das doenças uterinas diagnosticadas, sendo a doença diagnosticada com maior frequência o adenocarcinoma uterino (33,3%). Dentro das lesões não tumorais (44,4%) foram diagnosticadas duas coelhas com aneurismas venosos do endométrio e duas coelhas com hiperplasia do endométrio (Tabela 10).

**Tabela 10 - Diagnósticos finais obtidos por análise histopatológica.**

Tipo de Lesões	Percentagem (%)	Diagnóstico	Nº de casos
Lesões tumorais	55,6%	Adenocarcinoma uterino	3
		Leiomiossarcoma uterino	1
		Leiomioma uterino	1
Lesões não tumorais	44,4%	Hiperplasia do endométrio	2
		Aneurismas venosos do endométrio	2
Total	100%		9

Relativamente aos sinais clínicos, as coelhas com doenças uterinas tanto apresentaram sinais específicos como sinais inespecíficos. Foram registados dois casos com apresentação subclínica de um adenocarcinoma e de uma hiperplasia quística do endométrio. A doença uterina com mais variedade sintomatológica associada foi o adenocarcinoma (Gráfico 4) .

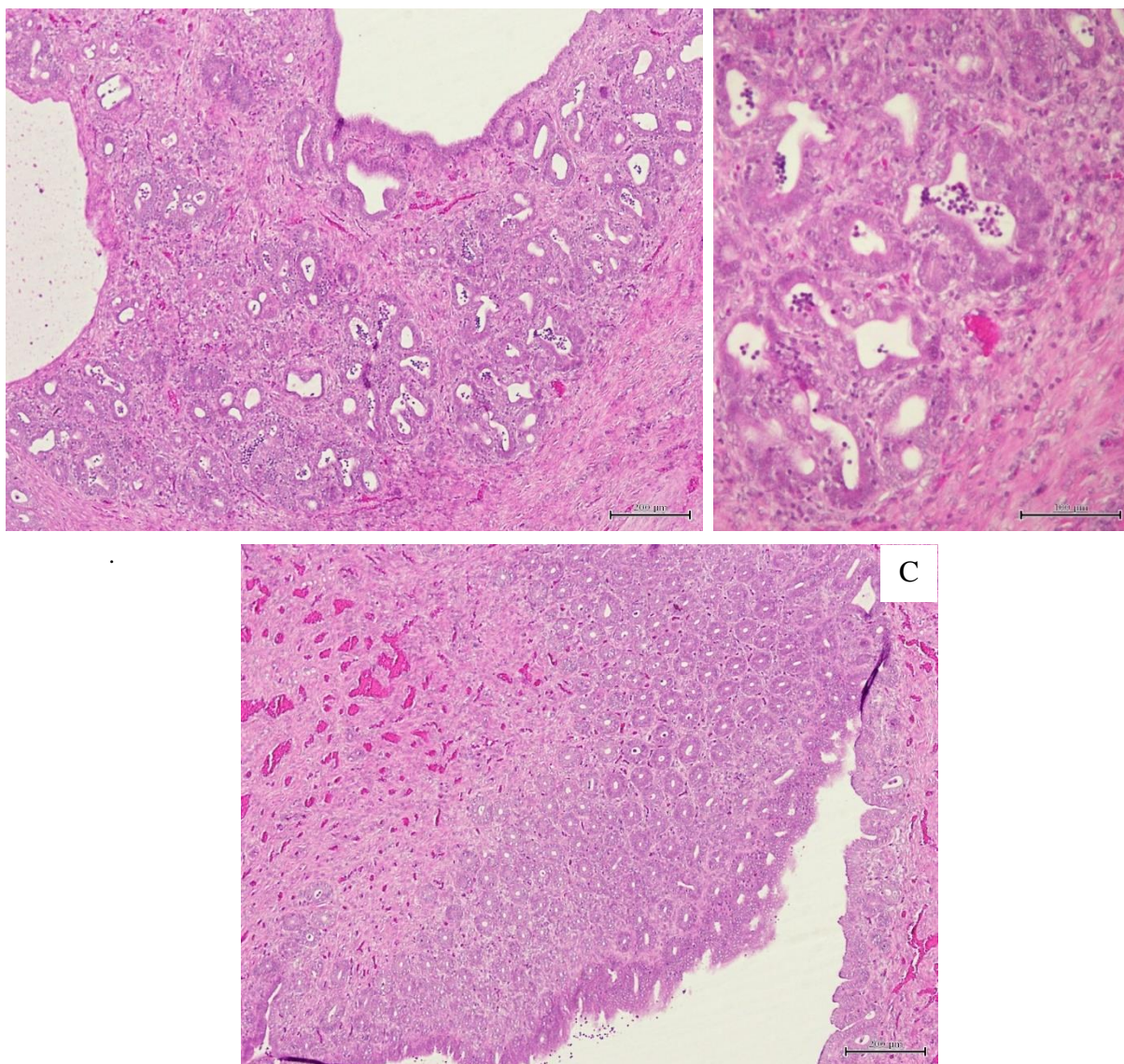
**Gráfico 4 - Sinais por doença uterina**



#### **4.3.3.1 Lesões tumorais**

##### **4.3.3.1.1. Adenocarcinoma do endométrio**

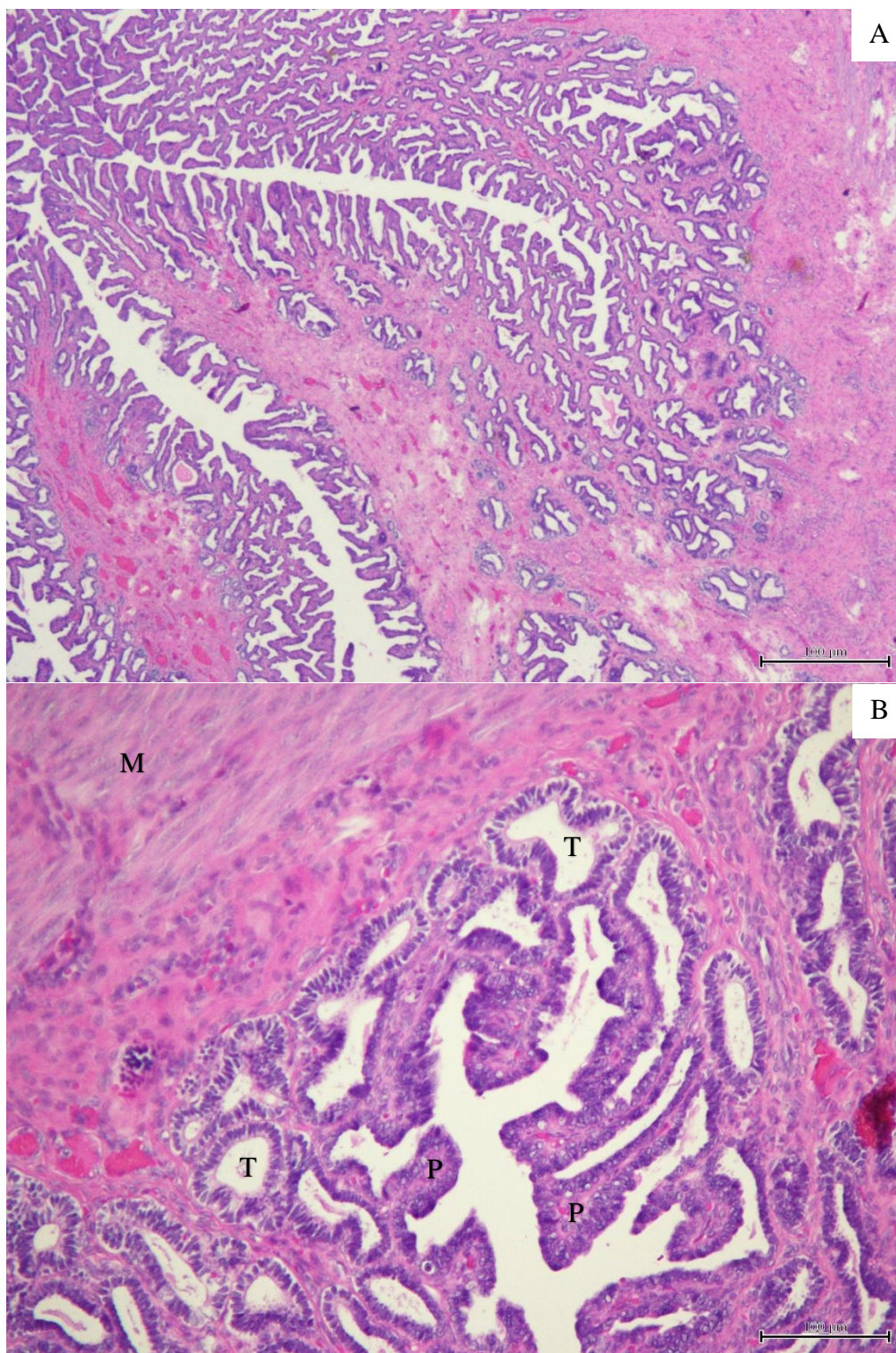
O adenocarcinoma uterino foi a doença uterina mais frequente (33,3%, n=3). As coelhas diagnosticadas com esta doença apresentavam idades compreendidas entre 1 e 10 anos. Clinicamente, apenas uma coelha apresentava sinais compatíveis com doença uterina, sendo que as restantes ou não apresentavam qualquer sinal ou apresentavam sinais mais inespecíficos. Foram realizados exames complementares (radiografia e ultrassonografia abdominal) em duas coelhas e apenas a ultrassonografia revelou alterações compatíveis com a doença. Macroscopicamente apenas um útero apresentava alterações evidentes. O relatório histopatológico dos úteros descrevia alterações das glândulas do endométrio, sendo que um dos úteros apresentava um adenocarcinoma em estado inicial (Figura 6) e os outros dois foram considerados em estadio mais avançado (Figura 7 e 8).



**Figura 6 - Aspecto histopatológico de um útero de coelha com adenocarcinoma uterino em fase inicial e hiperplasia do endométrio. Microfotografia original**

Legenda: A) Proliferação neoplásica, fase inicial, de células epiteliais com origem nas células do endométrio (HE; 40x, escala = 200 µm); B) Discreta infiltração inflamatória, presença de linfócitos no lúmen das glândulas (HE; 100x, escala = 100 µm); C) No mesmo útero encontram-se áreas de hiperplasia quística do endométrio. (HE, 40x, Escala = 200 µm).

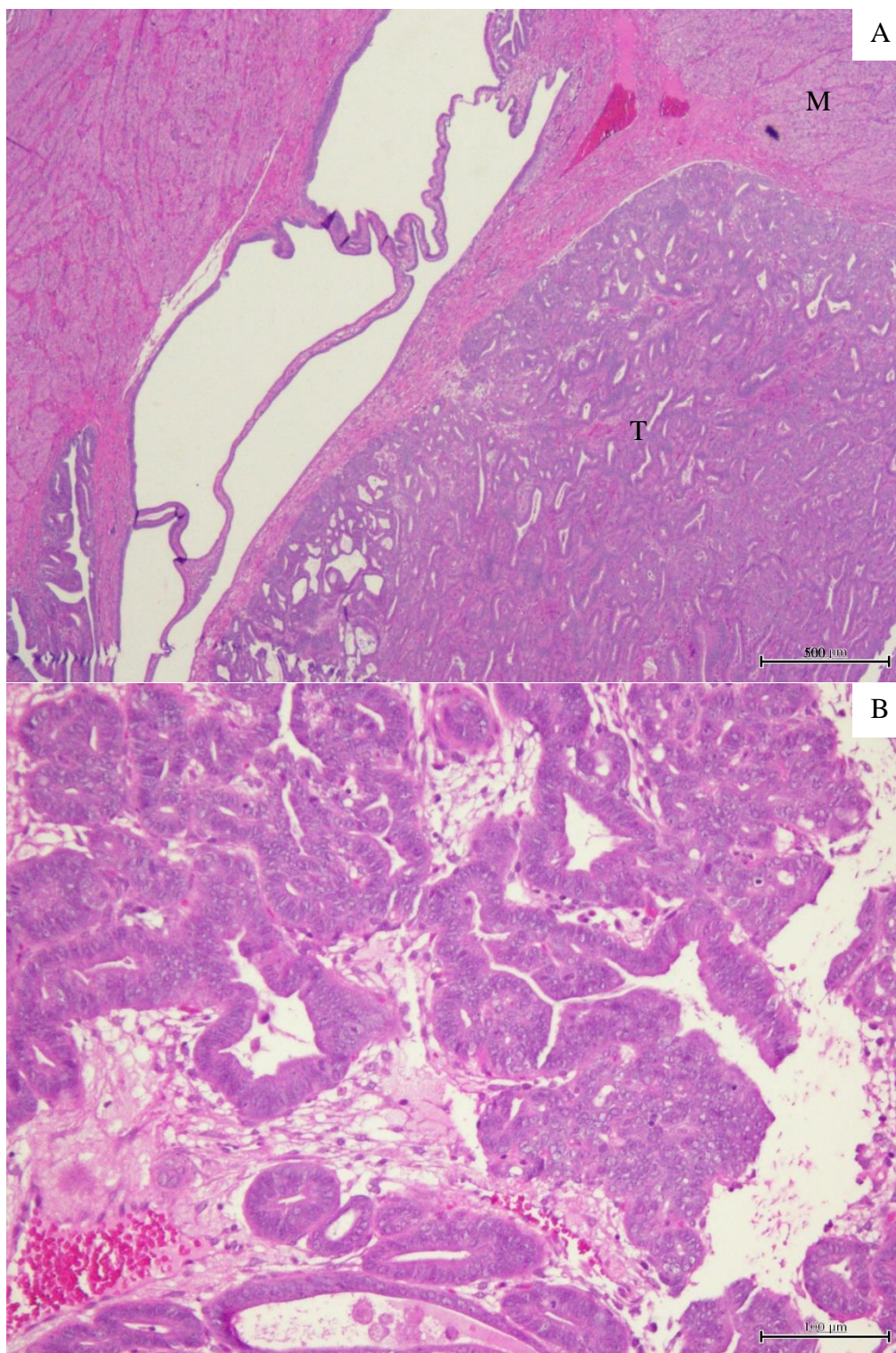




**Figura 7- Aspecto histopatológico de um adenocarcinoma uterino de baixo grau em coelha. Microfotografia original**

A) Útero com proliferação neoplásica de células epiteliais com origem nas glândulas do endométrio (HE; 40x, escala = 200 µm). B) Maior ampliação da figura anterior. As células tumorais estão organizadas em estruturas tubulares (T) e papilíferas (P) e o grau de diferenciação é elevado. Não se verifica invasão do miométrio (M) (HE, 100x, escala = 100 µm). Microfotografia original.





**Figura 8 - Aspecto histopatológico de um adenocarcinoma uterino de alto grau em coelha. Microfotografia original**

Legenda: A) Intensa infiltração do miométrio (M) por tecido neoplásico (T) formado por células epiteliais com origem no endométrio, organizadas em estruturas predominantemente tubulares, tendo os perfis dos tubos pleomorfismo marcado (HE; 25x, escala = 500 µm). B) Maior ampliação da figura anterior. As células tumorais são medianamente diferenciadas, com algumas figuras de mitose (HE, 100x, Escala = 100 µm).



#### **4.3.3.1.2. Leiomioma e Leiomiossarcoma**

Dentro das lesões tumorais foram ainda diagnosticados dois casos de neoplasia das células musculares lisas do miométrio (um leiomioma e um leiomiossarcoma). As coelhas diagnosticadas com estas doenças apresentavam 6,1 anos e 6,2 anos de idade, respectivamente. Clinicamente a coelha diagnosticada com leiomioma apresentava sinais específicos para a doença uterina tais como hematúria e massa palpável no abdómen caudal. Relativamente ao caso do leiomiossarcoma, a coelha não apresentava sintomatologia específica, o único sinal que apresentava eram fezes pastosas.

Foram realizados exames complementares em ambas (radiografia e ultrassonografia abdominal) e que foram bastante elucidativos. Na radiografia abdominal do leiomiossarcoma foi identificada uma calcificação no abdómen caudal compatível com doença uterina e na ultrassonografia do outro caso foi visível um útero aumentado de tamanho (1,6 cm), com o Imagiologista a antecipar que o diagnóstico provável seria neoplasia uterina.

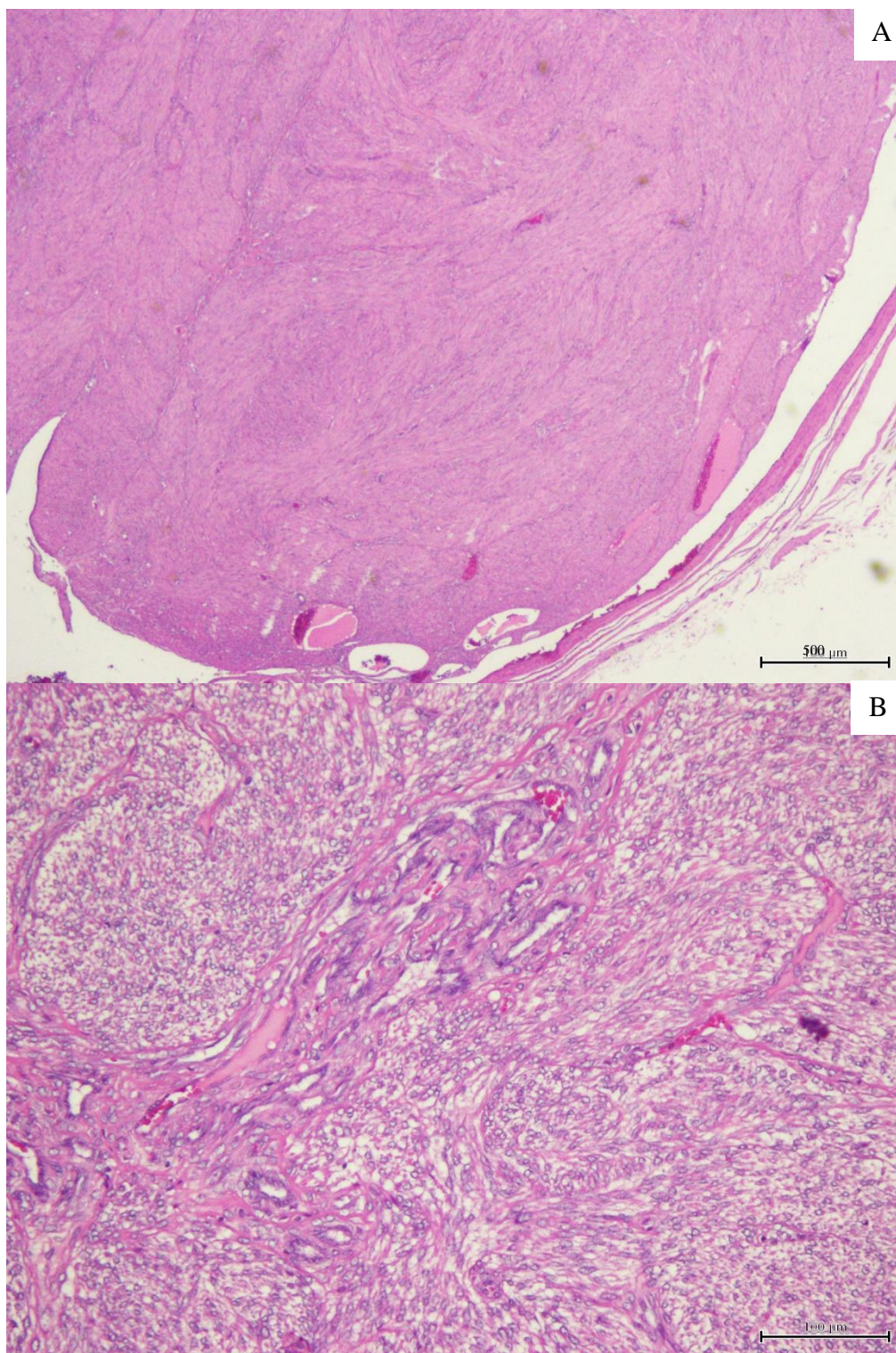
Macroscopicamente visualizaram-se alterações em ambos os úteros, nomeadamente, um útero de aspecto volumoso e bosselado e o outro com massas em ambos os cornos uterinos. O relatório histopatológico dos úteros enunciava proliferação neoplásica das células musculares lisas do miométrio (Figura 9), evidenciando-se no leiomiossarcoma células tumorais bem diferenciadas, com núcleos fusiformes e limites celulares mal definidos.

#### **4.3.3.2. Lesões não tumorais**

Dentro das lesões não tumorais (44,4%) foram diagnosticados 2 casos de aneurismas venosos do endométrio e 2 de hiperplasia quística do endométrio.

##### **4.3.3.2.1 Aneurismas venosos do endométrio**

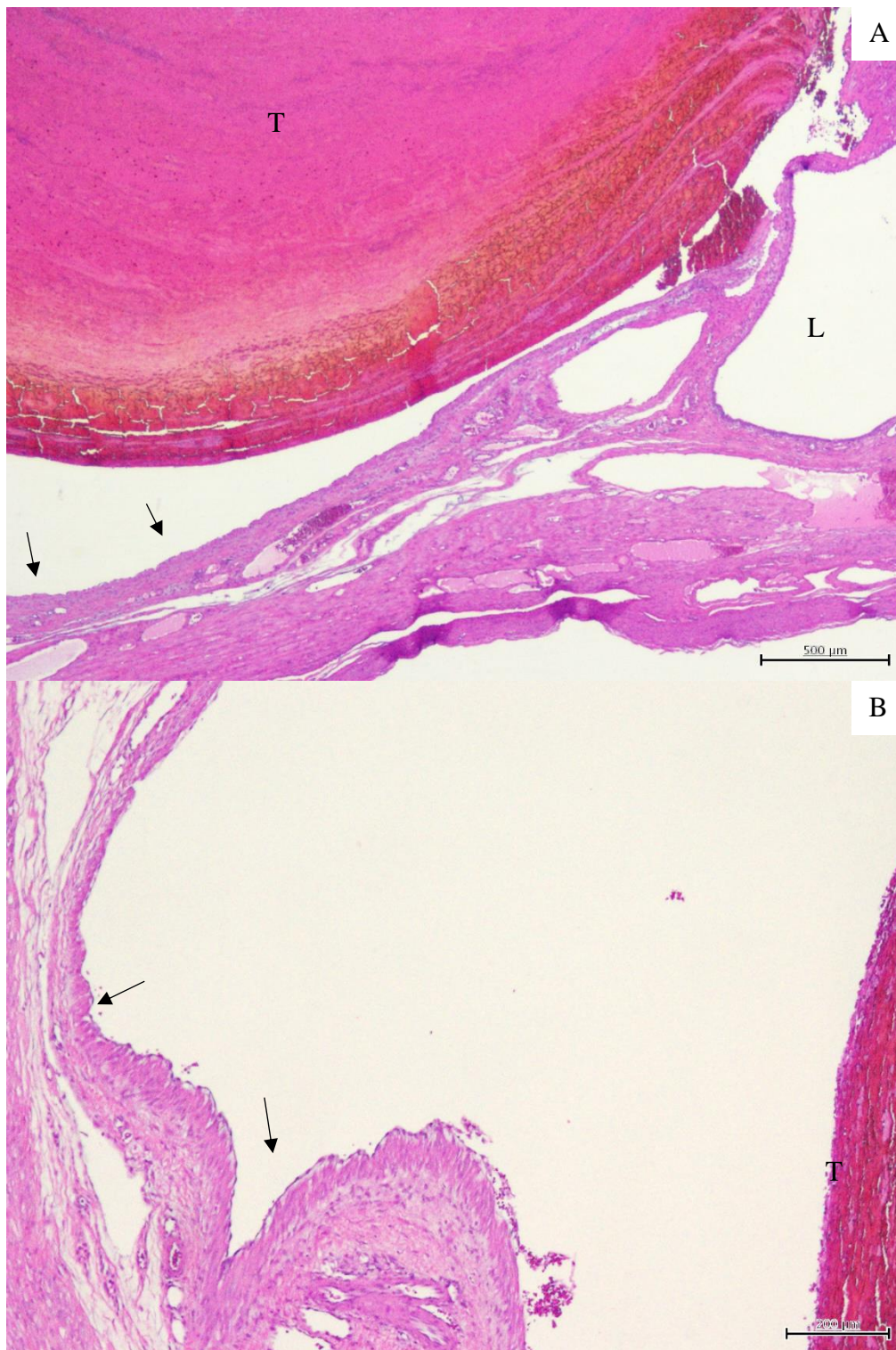
Os animais diagnosticados com aneurismas tinham 2,5 e 5 anos. O estímulo iatrogénico foi hematúria, sendo este o único sinal. No que toca a exames complementares de imagem, apenas foi realizado o exame radiográfico (em ambos os casos) e somente uma radiografia abdominal apresentava lesões dignas de registo, nomeadamente, desvio cranial do aparelho digestivo. Macroscopicamente ambos os úteros apresentavam alterações. Histologicamente a descrição das lesões foi semelhante, tendo sido identificado na periferia do lúmen uterino um vaso dilatado preenchido com um trombo (Figura 10).



**Figura 9 - Aspecto histopatológico de um leiomioma uterino em coelha. Microfotografia original**

Legenda: A) Útero com proliferação neoplásica de células musculares lisas do miométrio organizadas em feixes multidireccionados (HE; 25x, escala = 500 µm). B) Maior ampliação da figura anterior mostrando o elevado grau de diferenciação. O índice mitótico é reduzido (HE, 100x, escala = 100 µm).





**Figura 10- Aspecto histopatológico de aneurisma do endométrio em coelha. Microfotografia original**

Legenda; A) Corte transversal de um corno uterino de coelha. À esquerda do lúmen uterino (L) encontra-se o endométrio comprimido por um vaso dilatado com um trombo (T) (HE; 25x, escala = 500  $\mu$ m). B) Maior ampliação da parede do aneurisma. A dilatação vascular é revestida por células endoteliais (setas) e apresenta-se preenchida por um trombo (T) constituído por eritrócitos e fibrina. (HE, 40x, Escala = 200  $\mu$ m).

#### **4.3.3.2.2. Hiperplasia quística do endométrio**

A hiperplasia quística do endométrio também foi diagnosticada em dois animais. Num dos casos, esta doença apresentava-se num estadio muito inicial, no outro caso como já referido anteriormente, a coelha apresentava concomitantemente outra doença. As idades de ambas rondavam os 10/11 meses. A coelha diagnosticada precocemente com esta doença não apresentava qualquer sinal e não realizou nenhum exame imagiológico. A outra coelha apresentava sinais inespecíficos como anorexia e diminuição da produção de fezes.

Ao exame físico foi possível palpar uma massa no abdómen caudal e a radiografia abdominal revelou acantonamento das ansas intestinais e útero visível. A ultrassonografia também revelou alterações no aparelho reprodutor, nomeadamente distensão dos dois cornos uterinos e útero sem conteúdo líquido, tendo o imagiologista apresentado como diagnóstico provável hiperplasia do endométrio.

Macroscopicamente o útero da coelha com hiperplasia em estado inicial apresentava os cornos uterinos distendidos com 7cm de comprimento e com de 0,7cm de diâmetro e o relatório histopatológico descrevia uma discreta hiperplasia glandular. O outro útero não apresentava alterações macroscópicas, mas o relatório histopatológico do mesmo enunciava hiperplasia do epitélio glandular com infiltração inflamatória discreta por células linfóides na lâmina própria, com presença de linfócitos no lúmen das glândulas.

## **4.4. Discussão dos resultados**

### **4.4.1. Caracterização da doença uterina na coelha**

Os resultados do presente estudo revelam que as doenças de origem tumoral (55,6%) foram mais frequentes que as doenças não tumorais (44,4%). Estes resultados são concordantes com um estudo publicado por Kunzel et al. (2015), onde os resultados histopatológicos indicaram que as lesões neoplásicas eram predominantes. No entanto, segundo a bibliografia consultada, não é unânime entre os autores que as doenças uterinas mais frequentes na coelha sejam as neoplasias do útero. Por exemplo, num estudo de Saito et al. (2002) as lesões não-tumorais representaram 53,2% das doenças uterinas, sendo mais frequentes que as doenças tumorais.

Nesta amostra populacional, num total de 8 coelhas com lesões uterinas, foram diagnosticados 5 tipos de doenças. O adenocarcinoma uterino foi a doença uterina mais frequente (34%) e consequentemente a lesão tumoral também mais frequente (60%). Este resultado era espectável uma vez que, na generalidade, os autores (Walter et al. 2010; Kunzel et al. 2015) reportam nos seus estudos resultados idênticos.

Além do adenocarcinoma uterino, no presente estudo foram diagnosticadas duas coelhas com lesões tumorais das células do músculo liso, um caso de leiomioma e outro de leiomiossarcoma. Segundo Kunzel et al. (2015) este género de tumores uterinos são os segundos mais frequentes na coelha. Bertram et al. (2018) concordam e no seu estudo também relatam outros tumores, nomeadamente adenomas, hemangiomas e hemangiossarcomas.

Dentro das lesões não tumorais foram diagnosticadas com a mesma frequência aneurismas venosos do endométrio e hiperplasia quística do endométrio. Relativamente aos casos de aneurismas, neste estudo foram mais frequentes comparativamente aos da bibliografia veterinária consultada. Bertram et al. (2018) relatou 14 casos de coelhas com aneurismas venosos do endométrio, o que representou cerca de 6% das doenças diagnosticadas no estudo. Comparativamente com estes valores, esta doença foi um achado interessante uma vez que no nosso estudo, com uma amostra muito mais pequena, esta doença foi diagnosticada por análise histopatológica duas vezes, o que representou 22% das doenças relatadas. Considerando que nos históricos clínicos não havia referências a traumatismos, as causas etiológicas mais prováveis apontam para pressão intraluminal ou defeito congénito, sendo este último provável devido à origem desconhecida das coelhas (possivelmente de cruzamentos consanguíneos).

A hiperplasia quística, no estudo de Saito et al. (2002), foi mais frequente que o adenocarcinoma uterino. Os casos de hiperplasia quística do endométrio diagnosticados no

presente estudo afetaram coelhas muito jovens, de idade inferior a 1 ano. Segundo a bibliografia disponível, esta doença é normalmente diagnosticada em coelhas com mais de 3 anos de idade, mas por vezes também é relatada em coelhas muito jovens com menos de 1 ano (Saito et al. 2002), tal como aconteceu no presente estudo e no trabalho de Walter et al. (2010). Numa das coelhas analisadas presentemente, a doença, de apresentação subclínica, foi um achado da análise histopatológica.

A ocorrência concomitante de diferentes tipos de alterações uterinas tem sido relatada por vários autores (Kurotaki, et al. 2007; Sladakovic, et al. 2015; Hristov et al. 2017). Segundo Kunzel et al. (2015) em 18% das coelhas incluídas no estudo, foram diagnosticadas dois ou três tipos diferentes de lesões uterinas simultaneamente. No presente estudo, apenas um dos casos foi diagnosticado com duas doenças em simultâneo, nomeadamente hiperplasia quística do endométrio e adenocarcinoma uterino em fase inicial.

De acordo com a literatura, a piómetra em coelhas é considerada rara. Porém na prática, segundo Azevedo et al. (2011), observa-se com frequência moderada, devido à maior longevidade dos animais mantidos como animais domésticos e a um maior acesso a atendimento veterinário especializado. Segundo Harcourt-Brown (2017), a frequência de piómetra é maior em coelhas de reprodução (6,5%) do que em coelhas de estimação (2%). Na presente amostra analisada não foi encontrada nenhuma coelha com esta doença, e o facto de as coelhas domésticas da população não serem de reprodução pode ser uma justificação para tal. Outras doenças como hidrómetra e mucómetra, que também são relatadas na coelha (embora com pouca frequência), igualmente não fizeram parte das doenças diagnosticadas no presente estudo.

#### **4.4.2. Adenocarcinoma uterino**

Como já referido, os resultados do presente estudo revelaram o adenocarcinoma uterino como a doença uterina mais frequente, e estão em concordância com vários autores (Walter et al. 2010; Kunzel et al. 2015; Zeeland 2017; Bertram et al. 2018).

No estudo de Bertram et al. (2018) o adenocarcinoma uterino representou 78% das doenças tumorais. Já neste estudo o resultado foi ligeiramente inferior, 60%.

Uma das coelhas diagnosticadas com adenocarcinoma apresentava simultaneamente hiperplasia quística do endométrio. Pela análise histopatológica deste caso poderá haver alguma relação de progressão de hiperplasia para adenocarcinoma pela localização e proximidade das lesões. No entanto, segundo a bibliografia não há evidências inequívocas no envolvimento destas doenças (Walter et al. 2010).

O adenocarcinoma uterino é uma doença predominantemente de animais mais velhos podendo, no entanto, ocorrer em qualquer idade, mesmo em coelhas muito jovens (Bertram et al. 2018). Neste estudo, das coelhas diagnosticadas com adenocarcinoma, duas tinham menos de 1,5 anos e a terceira tinha quase 10 anos. A média de idades do nosso estudo foi de 4 anos, ligeiramente inferior ao que encontrou Saito et al. (2002) e Kunzel et al. (2015), onde as médias foram respectivamente de 5 e 5,5 anos. Walter et al. (2010) verificaram no seu estudo que a incidência de adenocarcinoma aumenta com a idade. A percentagem de coelhas diagnosticadas com esta neoplasia foi de 4,2% na faixa etária de 2 a 3 anos e aumentou para 79,1% em coelhas com mais de 5 anos. No presente estudo não foi verificada esta associação, possivelmente devido ao número reduzido de elementos da nossa amostra.

Nas coelhas de produção/criação as alterações de fertilidade são os primeiros sinais de adenocarcinoma uterino e são detectados normalmente cedo, entre os 6 e os 10 meses de idade. Nas coelhas de estimação a hematúria ou corrimento vaginal são os primeiros sinais notados pelos detentores (Zeeland 2017). Em alguns casos também se detectam alterações ao nível da glândula mamária. Num trabalho publicado por Saito et al. (2002), no qual avaliaram alterações uterinas em coelhas, entre 10 fêmeas diagnosticadas com adenocarcinoma, 80% apresentavam hematúria ou corrimento vaginal sanguinolento e 30% apresentavam alterações da glândula mamária. Os resultados do presente estudo não foram totalmente ao encontro aos resultados relatados por estes autores. Nenhuma coelha da amostra em estudo, diagnosticada com adenocarcinoma uterino, apresentou corrimento vaginal ou hematúria. Os sinais clínicos específicos de doença uterina, apresentados pelas coelhas com este tumor, foram nódulos na glândula mamária (n=1) e palpação de uma massa no abdómen caudal durante o exame físico (n=1). Uma das coelhas não apresentava qualquer sintomatologia. Por vezes, por ser um tumor de crescimento lento, pode não apresentar manifestações clínicas e ser um achado de uma palpação abdominal ou OVH (Zeeland 2017).

Segundo Walter et al. (2010), a palpação abdominal durante o exame físico e a radiografia são bons métodos para o diagnóstico de adenocarcinoma uterino. No entanto, no presente estudo, os resultados obtidos por estes métodos nem sempre acrescentaram informação útil para o diagnóstico. Das 3 coelhas com adenocarcinoma apenas foi possível palpar uma massa no abdómen caudal em 1. Duas coelhas fizeram radiografia abdominal e ultrassonografia e nas radiografias realizadas apenas numa foi possível identificar o útero que, portanto, estava aumentado de volume. Por outro lado, na ultrassonografia, foi possível identificar alterações nos 2 úteros. A terceira coelha diagnosticada com adenocarcinoma não realizou nenhum exame complementar por não apresentar nenhum sinal. Neste caso a doença foi um achado da OVH electiva.

O adenocarcinoma deve ser tratado precocemente de forma a evitar a invasão do tumor para o miométrio e/ou cavidade peritoneal e a metastização para outros órgãos. Após

OVH, aconselha-se um acompanhamento do caso, de forma a monitorizar eventuais metástases (Zeeland 2017). Segundo o estudo de Saito et al. (2002), em mais de metade dos casos pós-morte com adenocarcinoma uterino, havia metástases em vários órgãos e em quase 80% dos casos o pulmão estava afectado. Embora vários autores relatem casos de metastização deste tumor, no presente estudo até ao momento da redacção da dissertação, nenhuma das coelhas desenvolveu metástases. Duas coelhas foram diagnosticadas precocemente e essa poderá ser uma razão para não terem desenvolvido metástases. A coelha com quase 10 anos realizou radiografia e ultrassonografia de rotina após OVH e não foram detectados sinais de metástases, pelo que apesar de ter sido diagnosticada com adenocarcinoma numa idade avançada, o prognóstico parece ser bom.

#### **4.4.3. Factores predisponentes de doença uterina**

##### **4.4.3.1. Raça**

Algumas raças de coelhos apresentam maior predisposição para desenvolver certas doenças uterinas (Alizadeh et al. 2012). No presente estudo não foi possível encontrar uma associação evidente entre a raça e a doença uterina. Cerca de 75% das coelhas diagnosticadas com alguma doença não apresentavam raça definida e os restantes 25% eram de raça “anã”. É difícil garantir a fiabilidade dos registos das raças tendo em conta que há poucos criadores reconhecidos de raças de coelhos em Portugal. Considerando o ponto anterior e o facto de muitos dos coelhos do nosso estudo terem proveniência desconhecida, assume-se que muitos coelhos do estudo (senão todos), incluindo os registados sem raça definida, poderão apresentar apenas semelhanças físicas e/ou descender de cruzamentos de coelhos domésticos de raça anã ou pequena.

##### **4.4.3.2. Obesidade**

Embora não haja muita informação sobre a associação direta entre a obesidade e as doenças uterinas em coelhas, nos humanos a obesidade é um factor de risco bem conhecido. Nas mulheres o excesso de peso corporal está mais fortemente associado ao desenvolvimento de tumores do endométrio do que a qualquer outro tipo de neoplasias (Onstad et al. 2016). Nas coelhas, apesar de não haver estudos sobre esta associação, é possível supor que os mecanismos sejam semelhantes (devido às homologias genotípicas) e



que coelhas obesas provavelmente apresentam um risco aumentado de desenvolver adenocarcinoma uterino (Silva 2015).

No presente estudo não foi possível relacionar nenhum caso de obesidade com problemas uterinos. Pelos registos dos exames físicos, apenas 3 coelhas apresentavam a sua condição corporal aumentada e, em todas, este aumento verificou-se após OVH. Duas coelhas aumentaram 300g e uma 400g, valores que representaram um aumento de 15% e 30% do peso corporal inicial. Estes valores são bastante significativos e devem ser tidos em consideração, uma vez que coelhos que apresentam excesso de peso estão mais predispostos a ter problemas de saúde. Segundo (Reush 2010), citado por (Silva 2015), nos coelhos obesos há um risco aumentado de adquirir doenças cardiovasculares e hiperglicemia. Consideram-se ainda outras complicações directamente associadas à relutância ou dificuldade em se movimentarem (incapacidade de ingerir cecotrofos e manter a área perineal limpa) (Meredith 2012).

#### **4.4.3.3. Idade**

Neste estudo, os dados indicam que a idade da coelha mais nova, com doença uterina, era de aproximadamente 10 meses e a mais velha de 9 anos e 10 meses. Com estes dados, verificou-se que as doenças uterinas nas coelhas podem ocorrer em várias faixas etárias, tal como referido anteriormente. As doenças de etiologia tumoral foram diagnosticadas num grande intervalo de idades, afectando simultaneamente animais com cerca de 1 ano de idade e também o animal mais velho do estudo, sendo a média de idades 4,8 anos. As doenças de etiologia não tumoral foram diagnosticadas em animais com idade inferior a 5 anos, sendo a média de idades 2 anos e 4 meses. Como era expectável, a idade média dos animais com lesões não tumorais é menor que a dos coelhos com alterações neoplásicas do útero.

Bertram et al. (2018) revelam no seu estudo que a incidência da doença uterina na coelha aumenta com a idade para 60% ou mais em coelhas com mais de 5 anos, sendo a prevalência de neoplasias uterinas inferior a 3% em coelhas com idade inferior a 3 anos e aumentando para 48,1% em coelhas com idade superior a 7 anos. Comparativamente, e apesar da amostra reduzida, também parece ter havido alguma relação com o factor idade, uma vez que todas as coelhas com mais de 5 anos apresentaram alguma doença uterina. Neste estudo a prevalência de neoplasias uterinas em coelhas com mais de 5 anos foi de 75%, descendo para 20% em coelhas com idade inferior a 3 anos. Estes resultados reforçam a ideia de que a OVH é uma excelente medida preventiva para a saúde e bem-estar das coelhas, uma vez que a probabilidade de vir a desenvolver alguma doença uterina é proporcional à idade (Klaphake 2012).

#### **4.4.4. Sintomatologia e diagnóstico da doença uterina**

Os detentores apresentam-se cada vez mais atentos aos seus animais de companhia e prova disso é a longevidade que o coelho doméstico tem vindo a atingir (Azevedo et al. 2011). Reconhecer o comportamento da espécie é muito importante. Comportamento de nidificação e marcação de território são sinais por vezes relatados por detentores e associados ao “cio”, mas que podem ou não indicar doença uterina. No presente estudo houve algumas coelhas a exibir estes sinais, mas nenhuma delas apresentou um diagnóstico de doença uterina. Possivelmente houve algum estímulo que despertou esses sinais, mas nada identificado como patológico.

No entanto, os sinais relacionados com doença uterina e relatados com mais frequência são corrimentos vaginais sanguinolentos e/ou hematúria (Saito et al. 2002; Walter et al. 2010). Pode haver alguma dificuldade por parte dos detentores em identificar estes sinais. No entanto, quando mencionam a presença de sangue apenas no fim da micção, é possível perceber que se trata de corrimento sanguinolento (Mancinelli 2014). Segundo Kunzel et al. (2015), a palpação de uma massa no abdómen caudal durante o exame clínico é outro sinal muito comum. Os resultados do presente estudo vão de encontro ao que relatam os autores. Hematúria e palpação de massa abdominal foram as alterações mais comuns. Todas as coelhas que apresentavam hematúria foram diagnosticadas com alguma doença uterina, pelo que coelhas inteiras com hematúria deverão sempre realizar uma ultrassonografia para estudar a origem da lesão. No presente estudo, as 2 coelhas com aneurismas venosos do endométrio apresentaram este sinal clínico em comum. Segundo Reimnitz (2017), este sinal é frequente nesta doença devido à ruptura do aneurisma e subsequente sangramento no lúmen uterino. O autor diz ainda que a palpação do útero aumentado de volume é outro sinal comum desta doença. No entanto, no presente estudo, nenhuma das 3 coelhas cuja palpação abdominal revelou uma massa foi diagnosticada com aneurisma. Uma não apresentava nenhuma doença e as outras 2 foram diagnosticadas com doenças uterinas de etiologia tumoral.

Mais de metade da população em estudo (certa de 60%) apresentou pelo menos um sinal. No entanto, destas apenas cerca de 32% (n=6) do total da amostra tinha alguma doença uterina. Das coelhas doentes, 5/6 apresentaram alguma sintomatologia específica do aparelho reprodutor. Das 8 coelhas que não apresentavam qualquer sinal, 2 foram diagnosticadas com uma doença uterina. Nem todas as coelhas com sinais clínicos apresentaram doença, assim como nem todas as coelhas sem sinais tinham um útero saudável. Para um correcto diagnóstico, a par dos sinais clínicos deveremos realizar exames imagiológicos. Mesmo assim, o diagnóstico definitivo carece sempre de análise histopatológica do útero. Não se justifica fazer simplesmente uma biópsia incisional, pelo que

o indicado é realizar logo OVH e proceder à análise do órgão (pelo carácter preventivo e curativo que este procedimento tem).

#### **4.4.5. Importância dos exames complementares imagiológicos**

Neste estudo os exames imagiológicos requisitados para auxiliar o diagnóstico das doenças uterinas foram a ultrassonografia e a radiografia. Todas as coelhas com suspeita ou com sinais de doença uterina realizaram pelo menos um exame imagiológico. Possivelmente em algumas coelhas, por motivos de contenção económica, não houve oportunidade para realizar ambos os exames.

A ultrassonografia abdominal é uma técnica não invasiva e eficaz. A imagem ecográfica permite uma interpretação imediata e confiável para a avaliação do sistema reprodutivo no coelho (Marongiu and Dimauro 2013). No estudo de Kunzel et al. (2015) os autores relataram que todas as suspeitas de doença uterina foram confirmadas por ultrassonografia e que entre as alterações identificadas estão: aumento do diâmetro uterino, acumulação de fluido no lúmen e áreas de diferente ecogenecidade. No presente estudo os resultados foram idênticos, e em todos os exames ecográficos realizados foram encontradas alterações ao nível do útero. As alterações ecográficas relacionadas com as doenças uterinas foram bastante específicas. Foi possível, por exemplo, identificar que todas as coelhas apresentavam um útero distendido ( $>0,5\text{mm}$  de espessura). Sempre que o Imagiologista emitiu um diagnóstico ecográfico, este coincidiu com o diagnóstico final obtido pela análise histopatológica. Esta concordância leva a considerar de grande importância a ultrassonografia no diagnóstico da doença uterina.

Neste estudo os resultados radiográficos não foram tão informativos quanto os achados da ultrassonografia. Dos 8 exames realizados só 3 forneceram alguma informação relevante e compatível com a doença uterina em curso, nomeadamente útero visível, focos de calcificação no abdómen caudal e desvio cranial do aparelho digestivo.

Nas radiografias abdominais, o útero visível é um sinal indicativo de alteração uterina, mas pode ser causado também por gordura no ligamento largo. Por isso a condição corporal da coelha é um factor limitante da visibilidade das alterações uterinas através da radiografia (Lübke et al. 2019). Segundo Woodhouse and Hanley (2011), um foco de calcificação no abdómen caudal é um sinal radiográfico associado a doenças do útero e os DD incluem neoplasias uterinas, piómetra, hidrómetra e hiperplasia do endométrio. Neste estudo esta alteração foi verificada numa coelha com diagnóstico histopatológico de leiomiossarcoma. Outras alterações possíveis de visualizar no exame são aumento da radiopacidade ou

deslocamento dos órgãos (Rosenthal 2001). Neste estudo foi visualizado, numa radiografia, desvio cranial do aparelho digestivo numa coelha com aneurismas venosos do endométrio.

A importância dos exames complementares no diagnóstico é evidente. No entanto, neste estudo, a ultrassonografia foi um método mais sensível e que mais contribuiu para o diagnóstico das doenças.

#### **4.4.6. Prevenção, tratamento e prognóstico**

A OVH em coelhas é um procedimento cirúrgico relativamente simples e a decisão de realizar esta intervenção numa coelha deve ser tomada de forma consciente e precocemente pelos detentores, de forma a ter um carácter preventivo (Perpiñán 2019). Quando é realizada uma OVH electiva, normalmente a coelha não apresenta nenhuma sintomatologia e tem uma idade bastante jovem. No presente estudo, 8 coelhas da amostra foram sujeitas a OVH electiva. No entanto, o facto de ser OHV electiva não significa que não esteja em curso nenhuma patologia como já referido. Em média 1 em cada 4 fêmeas que fez OVH electiva foi diagnosticada com doença uterina.

A OVH é, até à data, o tratamento de eleição para as doenças uterinas na coelha (Perpiñán 2019). Os protocolos de anestesia e analgesia para coelhos ainda são limitados em comparação com os existentes para cães e gatos (Benato et al. 2018). A taxa de mortalidade de coelhos é de 6 a 8 vezes superior ao dos gatos e cães, respectivamente. A dor pós-operatória mal controlada e hipomotilidade são causas reconhecidas de mortalidade (peri-operatória) em coelhos de estimação (Benato et al. 2018). A mortalidade no presente estudo, associado à cirurgia ou ao período pós-operatório foi nula. Segundo os dados recolhidos, apenas se verificou o óbito de uma coelha devido uma complicação gastrointestinal, 12 meses após a intervenção cirúrgica (pelo que se pode pressupor que o caso não teve relação com o procedimento cirúrgico e/ou com doença uterina tratada).

A mortalidade segundo vários autores (Saito et al. 2002; Kunzel et al. 2015) também está relacionada com o estado clínico do animal na altura do diagnóstico. Nenhuma coelha do nosso estudo apresentava um estado clínico de risco, como tal o sucesso da terapia também poderá ter sido influenciado por esse factor. Outro aspecto importante do prognóstico é a extensão das lesões uterinas, nomeadamente das doenças tumorais. Segundo Kunzel et al. (2015) tanto a doença metastática quanto a invasão local de estruturas peritoneais podem não ser macroscopicamente aparentes durante a laparotomia ou podem não ser identificadas em radiografias torácicas no momento da cirurgia. Como tal, recomenda-se monitorizar os pacientes com intervalos 3-6 meses, com recurso a radiografia e ultrassonografia abdominal, num período 1 a 2 anos após OVH. Segundo o estudo de Kunzel et al. (2015), todos coelhos

com metástases tinham como tumor primário adenocarcinoma uterino. No presente estudo, duas coelhas (1 com adenocarcinoma e 1 com leiomiossarcoma) realizaram consultas de rotina e exames complementares de monitorização de possíveis metástases. Em nenhuma foram identificadas metástases e considerando que o estado clínico era estável aquando do diagnóstico, o prognóstico para estas coelhas é bom. As restantes 3 coelhas com doenças tumorais não foram novamente consultadas no HEV-FMV-ULisboa, até à data da redacção, pelo que o seu estado de saúde é desconhecido. No entanto, estas apresentavam tumores de baixo grau de malignidade e considerando que o seu estado clínico também era estável, é presumível que o problema tenha ficado resolvido com a cirurgia.

#### **4.5. Limitações do estudo**

Várias limitações poderão ter influenciado os resultados do presente estudo. Em primeiro lugar, embora os resultados tenham ido ao encontro da bibliografia veterinária disponível, a amostra teve um tamanho muito reduzido. A população em estudo, totalizando 19 animais, deveria ter sido maior, de forma a garantir resultados estatísticos de maior precisão. Apesar desta limitação, esta amostra conseguiu reunir os casos de doenças uterinas mais frequentes.

Outra das limitações foi a amostra ter como único critério de inclusão a realização de OVH (no HEV-FMV-ULisboa) no período entre janeiro de 2017 e julho de 2018. Com este único critério foram abrangidas no estudo coelhas cujos úteros foram analisados histologicamente assim como outras cujos úteros não o foram. Considerando que a análise do útero transmite informações valiosas e é imprescindível para um diagnóstico final seria importante que toda a população estudada tivesse realizado esta análise. No entanto, devido a ser um estudo em parte retrospectivo, parte dos úteros da amostra não seguiu para histopatologia (n=7, 36%), ou por haver pouco interesse clínico (OVH electiva e útero sem alterações macroscópicas), ou por questões financeiras dos detentores. A autora considera o anterior um factor limitante porque acredita que apesar de não haver alterações macroscópicas num útero, isso não significa que não esteja em curso uma doença, tal como foi verificado em 2 úteros sem alterações macroscópicas, que foram diagnosticados com doença uterina por análise histopatológica.

O facto de se tratar de um estudo maioritariamente retrospectivo, leva a que a informação obtida se limite às bases de dados. Na fase de recolha de dados constatou-se que muitos dos animais não tinham raça e/ou a data de nascimento era “1 de Janeiro”. Os detentores ou recepcionistas (que abrem a ficha clínica) tendo poucos conhecimentos sobre as raças dos coelhos, podem na atribuição desta não fazer uma apreciação totalmente

correcta e animais de raça poderão não ter sido considerados como tal. Por este motivo, não se considera garantido o registo correcto das raças dos animais em estudo. A proveniência dos animais e o facto da data de nascimento ser desconhecida também é uma limitação, uma vez que influencia na classificação da doença relativamente às faixas etárias mais predispostas.

Na fase de recolha de dados verificaram-se ainda outras limitações. Alguns parâmetros estudados, como os sinais clínicos, estão relacionados com a sensibilidade do detentor, podendo por isso alguns deles passarem despercebidos ou não serem considerados como tal. E embora o ideal fosse a realização de exames complementares de diagnóstico em todas as fêmeas com suspeita de doença uterina, tal não foi possível neste estudo, possivelmente por motivos de contenção económica por parte dos detentores. Isto implica que existam animais (até com sintomatologia) que não realizaram nenhum exame imagiológico, o que também contribuiu para as limitações do presente estudo.

#### **4.6. Conclusões**

Os objectivos do estudo foram cumpridos embora com as limitações anteriormente indicadas. Neste estudo concluiu-se que a probabilidade de uma coelha inteira desenvolver uma doença uterina na sua vida é muito elevada, uma vez que todas as coelhas da população com mais de 5 anos foram diagnosticadas com alguma doença uterina. As doenças de carácter não tumoral são mais frequentemente detectadas em coelhas jovens, enquanto que as doenças de origem tumoral são diagnosticadas em faixas etárias mais velhas. O adenocarcinoma uterino é a doença uterina mais frequente em coelhas de estimação (33,3% das doenças diagnosticadas). O diagnóstico clínico nas coelhas com doença uterina baseia-se nos sinais clínicos (como por exemplo hematúria e palpação de uma massa no abdómen caudoventral) e poderá ser reforçado com exames imagiológicos (radiografia e/ou ecografia abdominal). Neste estudo, a ultrassonografia foi um meio auxiliar de diagnóstico muito fiável, na medida em que apresentou sensibilidade na descrição das lesões do útero quando estas existiram. O diagnóstico definitivo só é possível através de análise histopatológica e este procedimento deveria ser ponderado mesmo em coelhas sem sintomatologia e/ou com um útero sem alterações macroscópicas. O tratamento e a prevenção das doenças uterinas passam pela mesma solução: OVH. Em coelhas de estimação não destinadas a reprodução, a OVH deve ser realizada precocemente. Em coelhas que se suspeite pela sintomatologia ou pelos exames clínicos que estará em curso uma doença do útero, a OVH deverá ser realizada o quanto antes, sendo o único tratamento actualmente em prática. Segundo a bibliografia consultada o prognóstico é bastante favorável para as coelhas devidamente tratadas. No entanto, no caso de a origem da doença ser tumoral, deve-se fazer um acompanhamento com

exames imagiológicos para verificar a presença de metástases. Na nossa amostra não se registaram óbitos decorrentes da cirurgia, nem metástases nas coelhas que continuaram a ser acompanhadas no HEV-FMV-ULisboa até à data da redacção a presente dissertação.

#### **4.7. Considerações finais**

Seria interessante a realização de mais estudos do género, mas com uma amostra de maior dimensão e com análise histopatológica a todos os úteros. A continuação de trabalhos nesta matéria é importante no sentido de colmatar a pouca informação acerca destas doenças na espécie coelho doméstico.

Tendo em conta que o médico veterinário tem o papel de transmitir aos detentores noções relativas à saúde dos seus animais, e no que toca ao tema abordado nesta dissertação, é seu dever sensibilizar e alertá-los para a esterilização das suas coelhas, enquanto jovens, de forma a evitar o desenvolvimento das diferentes doenças uterinas estudadas.

Em forma de balanço final, a realização da dissertação nesta área de interesse da autora foi muito enriquecedora e o estágio curricular foi fundamental no consolidar de conhecimentos adquiridos ao longo do curso e na aquisição de aptidões práticas, que serão essenciais no desenvolvimento da actividade profissional no futuro.

## 5. Bibliografia

- Abd-Elkareem M. 2017. Morphological, Histological and Immunohistochemical Study of the Rabbit Uterus during Pseudopregnancy. *Journal of cytology & histology*. 8:443. <http://doi.org/0.4172/2157-7099.1000443>
- Abrahamsohn P. editor. 2017. Sistema genital feminino. In: Junqueira LC, Carneiro J, Abrahamsohn, P, editors. *Histologia básica: texto e atlas*. 13ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; p.451-455.
- Alizadeh R, Asghari A, Khandanlou R, Mortazavi P. 2012. Uterine Adenocarcinoma in a Domestic Rabbit. *Global Veterinaria*, 9:245-247.
- Aughey E, Frye FL. 2001. *Comparative Veterinary Histology*. Manson Publishing. P. 183-214.
- Azevedo W, Rosa VM, Carniatto CH, Álvares AA, Leonardo JM. 2011. Piómetra decorrente de mumificação fetal em coelho (*Oryctolagus cuniculus*): relato de caso. [acedido em 2019 Set 08]. [http://www.cesumar.br/prppge/pesquisa/epcc2011/anais/william\\_de\\_azevedo2.pdf](http://www.cesumar.br/prppge/pesquisa/epcc2011/anais/william_de_azevedo2.pdf)
- Baum B, Hewicker-Trautwein M. 2015. Classification and Epidemiology of Mammary Tumours in Pet Rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Journal of Comparative Pathology*. 152(4):291-298. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2015.01.009>
- Benato L, Rooney NJ, Murrell JC. 2018. Pain and analgesia in pet rabbits within the veterinary environment: a review. *Vet Anaesth Analg*. 46(2):151-162. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2018.10.007>
- Bertram CA, Müller K, Klopfleisch R. 2018. Genital tract pathology in female pet rabbits (*Oryctolagus cuniculus*): a retrospective study of 854 necropsy examinations and 152 biopsy samples. *Journal of Comparative Pathology*, 164:17-26.
- Bertram CA, Klopfleisch R, Müller K. 2017. Ovarian lesions in 44 rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *The journal of veterinary medical science. Journal of Veterinary Medical Science*. 79(12): 1994–1997. <http://doi.org/10.1292/jvms.17-0358>
- Brusini I, Carneiro M, Wang C, Rubin C, Ring H, Afonso S, Blanco-Aguiar JA, Ferrand N, Rafati N, Villafuerte R, et al. 2018. Changes in brain architecture are consistent with altered fear processing in domestic rabbits. <https://doi.org/10.1073/pnas.1801024115>
- Carpender JW. 2017. Rabbits. In: Carpende JW, Moris C, editors. *Exotic Animal Formulary*, 5<sup>TH</sup> edi. Philadelphia: Elsevier; p. 494-532.
- Carter CL, Adams JK, Czarra JA, Coan PN. 2016. An Incidence of Pseudopregnancy Associated with the Social Enrichment of Rabbits (*Oryctolagus cuniculi*). *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. 55(1):98-99.
- Cintra P, Ponce A, Santos R, Magalhães G. 2015. Carcinoma Endometrial em Coelho - Relato de Caso. *Goiânia: Enciclopedia Biosfera, Centro «Científico Conhecer*, 11(21):494-502
- Dalley F, Oxley JA, Montrose VT, Wills AP, Williams J. 2018. Rabbit health practices of 202 rabbit owners. *The Veterinary Nurse*. 9(1):46-51



- Davies M. 2010. Preventive medicine for pet rabbits. *Veterinary Nursing Journal*. 25(4):55-58 <http://doi.org/10.5829/idosi.gv.2012.9.2.6513>
- Elliott S, Lord B. 2014. Reproduction. In: Meredith A, Lord B, editors. *BSAVA Manual of rabbit medicine*, 2<sup>a</sup> ed. Telford Way, Quedgeley, Gloucester, UK: British Small Animal Veterinary Association; p. 36-44.
- FFC (Fédération Française de Cuniculture) ([s.d.]), Classification des races. [acedido em 2019 Mai 20]. <http://www.ffc.asso.fr/ffc/les-races/classification-des-races>
- Flecknell P. 2003. Urogenital system and disorders. *BSAVA Manual of Rabbit Medicine and Surgery*. Telford Way, Quedgeley, Gloucester, UK: British Small Animal Veterinary Association; p. 47-56
- Graham J. 2012. Basic approach to veterinary care. In Quesenberry KE, Carpenter JW, editors. *Ferrets, rabbits, and rodents: clinical medicine and surgery*. 2<sup>a</sup> ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; p. 174-182.
- Gruaz M, Praag AV, Page L, Praag EV. 2017. Pregnancy toxemia, dystocia and uterine prolapse observed in does at the end of the gestation period. [acedido em 2019 Jan 15]. [http://www.researchgate.net/publication/316527760\\_Pregnany\\_toxemia\\_dystocia\\_and\\_uterine\\_prolapse\\_observed\\_in\\_does\\_at\\_the\\_end\\_of\\_gestation\\_period/link59027f110f7e9bcf65491814/download](http://www.researchgate.net/publication/316527760_Pregnany_toxemia_dystocia_and_uterine_prolapse_observed_in_does_at_the_end_of_gestation_period/link59027f110f7e9bcf65491814/download)
- Harcourt-Brown FM. 2017. Disorders of the Reproductive Tract of Rabbits. *Vet Clin North Am Exot Anim Pract*. 20(2):555-587. <http://doi.org/10.1016/j.cvex.2016.11.010>.
- Harcourt-Brown F. 2002. Urogenital disease. *Textbook of rabbit medicine*. Oxford, UK: Reed Educational and Professional Publishing. Pp:352-426
- Hristov K, Mehandzhiyski N, Peev I, Georgiev G. 2017. Case study of hydrometra and uterine adenocarcinoma in a pet rabbit. *Med Inform*. p. 544-550. <http://doi.org/10.18044/Medinform.201741.544>
- Jimenez LM, Ruibal SV. 2004. In: Ortiz G, Rodríguez B, editors. *Tratado de histologia veterinária*, 1ed. Barcelona; p. 381-399.
- Johnson GB ([s.d.]) Reproduction and development - The Living world 4<sup>th</sup> ed. [acedido em Set 10]. <https://player.slideplayer.com/26/8286668/#>.
- Klaphake E. 2012. Disorders of reproductive and urinary systems. In Quesenberry KE, Carpenter JW, editors. *Ferrets, rabbits, and rodents: clinical medicine and surgery*. 2<sup>a</sup> ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; p. 217-231.
- Künzel F, Grinninger P, Shibly S, Hassan J, Tichy A, Berghold P, Fuchs-Baumgartinger A. 2015. Uterine Disorders in 50 Pet Rabbits. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 51(1):8-14.
- Kurotaki T, Kokoshima H, Kitamori F, Kitamori T, Tsuchitani M. 2007. A case of adenocarcinoma of the endometrium extending into the leiomyoma of the uterus in a rabbit. *J Vet Med Sci*; 69(9):981-4. <http://doi.org/10.1292/jvms.69.981>

- Lübke VC, Fehr M, Köstlinger S. 2019. Validation of whole-body radiographs for examining uterine disorders in sexually intact female rabbits. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere*; 47:14–24. <https://doi.org/10.1055/a-0804-1704>
- Mancinelli E, Lord B. 2014. Urogenital system and reproductive disease In: Meredith A, Lord B, editors. *BSAVA Manual of rabbit medicine*, 2<sup>a</sup> ed. Telford Way, Quedgeley, Gloucester, UK: British Small Animal Veterinary Association; p. 191-204.
- Mancinelli E. 2014. Haematuria in rabbits: detecting symptoms as true or false. *Vet times*. [acedido em 2019 Ago 23]. <https://www.vettimes.co.uk/app/uploads/wp-post-to-pdf-enhanced-cache/1/haematuria-in-rabbits-detecting-symptoms-as-true-or-false.pdf>
- Mancinelli E. 2016. Female reproductive disorders. *Vet times*. [Acedido em 2018 Set 17]. <https://www.vettimes.co.uk/article/female-reproductive-disorders/?format=pdf>.
- Marongiu ML, Dimauro C. 2013. Preliminary study on factors influencing rabbit doe reproductive efficiency: Effect of parity, day of mating, and suckling on ovarian status and estrogen levels at day 6 of pregnancy. *Canadian journal of veterinary research*. 77(2):126–130.
- Meredith A. 2012. Is obesity a problem in pet rabbits?. *Veterinary Record*. [acedido em 2019 Jun 30]. 171(8):192–193. <http://doi.org/10.1136/vr.e5648>
- Meredith A. 2014. Biology, anatomy and physiology. In: Meredith A, Lord B, editors. *BSAVA Manual of rabbit medicine*, 2<sup>a</sup> ed. Telford Way, Quedgeley, Gloucester, UK: British Small Animal Veterinary Association; p. 1-12.
- Mougel L (s.d.). Les cycles sexuels chez les femmes. Cours de SVT de 4<sup>ème</sup> pour Laurent Mougel. [acedido em 2019 Set 10]. [http://Laurent.mougel1free.fr/cycles\\_sexuels\\_02.html](http://Laurent.mougel1free.fr/cycles_sexuels_02.html).
- Onstad MA, Schmandt RE, Lu KH. 2016. Addressing the Role of Obesity in Endometrial Cancer Risk, Prevention, and Treatment. *J Clin Oncol*. 34(35):4225–4230. <http://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.4638>
- Paul-Murphy J. 2007. Critical Care of the rabbit. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*. Elsevier. 10(2):437-461. <http://doi.org/10.1016/j.cvex.2007.03.002>
- Perpiñán David. 2019. Rabbit neutering. *Companion Animal*. 24:217-225. <http://doi.org/10.12968/coan.2019.24.4.217>.
- Pessoa CA. 2014. Lagomorpha (Coelho, Lebre e Tapiti). In: Cubas Z, Silva J, Catão-Dias J, editors. *Tratado de Animais Selvagens*, 2<sup>a</sup> ed. São Paulo: Editora Roca LTDA; p:1209 - 1238.
- Pollock K. 2010. Differential Diagnosis in Rabbits. *Lafeber*. [acedido em 2019 Jul 10]. <https://lafeber.com/vet/rabbit-differential-diagnosis-list/>
- Pollock K. 2014. Rabbit Reproduction Basics. *Lafeber*. [acedido em 2019 Jul 10]. <https://lafeber.com/vet/rabbit-reproduction-basics/>

- Praag EV. [s.d.]a. Reproductive tract of the female rabbit. Medirabbit. [atualizado em 2019; aceso em 2019 Fev 05]. [http://www.medirabbit.com/EN/Uro\\_gen\\_diseases/Fem\\_rabbit/Fem\\_en.htm](http://www.medirabbit.com/EN/Uro_gen_diseases/Fem_rabbit/Fem_en.htm),
- Praag EV. [s.d.]b. Safe carrying of a rabbit. Medirabbit. [atualizado em 2019, aceso em 2019 Fev 05]. <http://www.medirabbit.com/EN/Surgery/Restraint/Handling.htm>
- Praag EV. [s.d.]c. Safe examination of a rabbit. Medirabbit. [atualizado em 2019, aceso em 2019 Fev 05]. <http://www.medirabbit.com/EN/Transport/Table/Restraining.htm>
- Püschel B, Daniel N, Bitzer E, Blum M, Renard J, Viebahn C. 2010. The Rabbit (*Oryctolagus cuniculus*): A Model for Mammalian Reproduction and Early Embryology. Cold Spring Harb Protoc. <http://doi.org/10.1101/pdb.emo139>.
- Reimnitz L, Guzman D, Alex C, Summa N, Gleeson M, Cissell D. 2017. Multiple Endometrial Venous Aneurysms in a Domestic Rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). Journal of Exotic Pet Medicine, 26(3):230-237. <http://doi.org/10.1053/j.jepm.2017.05.003>
- Reusch, B. (2006). Urogenital system and disorders. In: Meredith A, Lord B, editors. BSAVA Manual of rabbit medicine, 2ª ed. Telford Way, Quedgeley, Gloucester, UK: British Small Animal Veterinary Association. pp.85-95.
- Richardson J, Keeble E. 2014. Physical examination and clinical techniques. In: Meredith A, Lord B, editors. BSAVA Manual of rabbit medicine, 2ª ed. Telford Way, Quedgeley, Gloucester, UK: British Small Animal Veterinary Association; p. 80-107.
- Rosenthal KL. 2004. Therapeutic contraindications in exotic pets. Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine, 13(1):44–48. [http://doi.org/10.1053/s1055-937x\(03\)00056-2](http://doi.org/10.1053/s1055-937x(03)00056-2)
- Rosenthal KL. 2001. Rabbit radiology. Atlantic Coast Veterinary Conference 2001. [aceso em 2019 Set 14]. <https://www.vin.com/apputil/content/defaultadv1.aspx?id=3844047&pid=11131&print=1>.
- Saito K, Nakanishi M, Hasegawa A. 2002. Uterine disorders diagnosed by ventrotomy in 47 rabbits. The Journal of Veterinary Medical Science / the Japanese Society of Veterinary Science. 64(6): 495–497. <https://doi.org/10.1292/jvms.64.495>
- Schlafer DH, Miller RB. 2007. Female genital system. In: Maxie G, Kennedy, editors. Pathology of domestic animals. 5.ed. Philadelphia: Elsevier; p. 429-564.
- Silva KG, Nascimento LV, Tasqueti UI, Andrade C, Froes TR, Sotomaior CS. 2017. Características ultrassonográficas de fígado, vesícula biliar, rins, vesícula urinária e jejuno em coelhos jovens e adultos. Pesquisa Veterinária Brasileira. 37(4):415-423. <http://doi.org/10.1590/S0100-736X2017000400018>
- Silva, CSC. 2015. Uterine adenocarcinoma in pet rabbits: a review. Dissertação de mestrado em Medicina Veterinária. Coimbra: Escola Universitária Vasco da Gama
- Sladakovic I, Guzman D, Petritz O, Mohr F, McGraw S. 2015. Unilateral cervical and segmental uterine horn aplasia with endometrial hyperplasia, mucometra, and endometritis in a domestic rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). Journal of Exotic Pet Medicine. 24:98–104

- Varga M. 2014. Neoplasia. In: Meredith A, Lord B, editors. BSAVA Manual of rabbit medicine, 2<sup>a</sup> ed. Telford Way, Quedgeley, Gloucester, UK: British Small Animal Veterinary Association; p. 264-273.
- Vella D. 2012. Basic Anatomy, physiology and husbandry. In Quesenberry KE, Carpenter JW, editors. Ferrets, rabbits, and rodents: clinical medicine and surgery. 2<sup>a</sup> ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; p. 157-173.
- Vinci A, Bacci B, Benazzi C, Caldin M, Sarli G. 2010. Progesterone Receptor Expression and Proliferative activity in uterine tumours of pet rabbits. *Journal of Comparative Pathology*. 142:323-327. <http://doi.org/10.1016/j.jcpa.2009.12.005>
- Walter B, Poth T, Böhmer E, Braun J, Matis U. 2010. Uterine disorders in 59 rabbits. *Veterinary Record*. 166:230-233.
- Wesche P. 2014. Clinical pathology. In: Meredith A, Lord B, editors. BSAVA Manual of rabbit medicine, 2<sup>a</sup> ed. Telford Way, Quedgeley, Gloucester, UK: British Small Animal Veterinary Association; p. 124-137.
- Woodhouse SJ, Hanley CS. 2011. What is your diagnosis? Uterine Adenocarcinoma. *J Am Vet Med Assoc*; 238(3):289-90
- Zeeland YV. 2017. Rabbit Oncology. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*, 20(1):135–182. <http://doi.org/10.1016/j.cvex.2016.07.005>